



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ  
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH  
TECHNOLOGIÍ  
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## SOFTWARE PRO AUTOMATICKOU EXTRAKCI DAT K ANALÝZE MOZKOVÉ KONEKTIVITY

SOFTWARE FOR AUTOMATIC DATA EXTRACTION IN ANALYSIS OF BRAIN CONNECTIVITY

DIPLOMOVÁ PRÁCE  
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE  
AUTHOR

Bc. EVA BUJNOŠKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE  
SUPERVISOR

prof. Ing. JIŘÍ JAN, CSc.

BRNO 2013



**VYSOKÉ UČENÍ  
TECHNICKÉ V BRNĚ**

**Fakulta elektrotechniky  
a komunikačních technologií**

**Ústav biomedicínského inženýrství**

# Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor  
**Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

**Studentka:** Bc. Eva Bujnošková

**ID:** 115089

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2012/2013

## NÁZEV TÉMATU:

**Software pro automatickou extrakci dat k analýze mozkové konektivity**

## POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Provedte literární rešerši ohledně měření a zpracování dat funkční magnetické rezonance (fMRI), zaměřte se na metody funkční konektivity. 2) V rešerši se dále věnujte především výběru oblastí pro jednotlivé metody analýzy s ohledem na funkčně-anatomické členění mozku a také základním principům teorie grafů. 3) Navrhnete koncepci programu, který umožní zvolit systém parcelace funkčních dat a vhodnou statistickou metodu pro výběr reprezentativního signálu z dané oblasti. 4) Program realizujte v programovém prostředí MATLAB a ověřte jeho správnost. Program musí umožňovat práci jak v grafickém prostředí, tak i v dávkovém režimu. Dále musí obsahovat proceduru, která připraví datovou strukturu sloužící jako vstup pro výpočet funkční konektivity. Vše by mělo být řešeno modulárním systémem, aby bylo možné program rozšiřovat o další funkce. 5) Jako další modul vytvořte proceduru korelační analýzy, kdy bude korelován každý reprezentant s každým, výsledky budou vhodně prahovány a na závěr bude uložena výsledná matice konektivity. 6) Diskutujte a zhodnoťte získané výsledky.

## DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] HUETTEL, S. A., SONG, A. W., MCCARTHY, G. Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2009, p. 542, ISBN 9780878932863.  
[2] PENNY, W. D., et al. Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Academic Press, 2006, 656 pp., ISBN-13: 978-0123725608.

**Termín zadání:** 11.2.2013

**Termín odevzdání:** 24.5.2013

**Vedoucí práce:** prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

**Konzultanti diplomové práce:**

**prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.**

*Předseda oborové rady*

## ABSTRAKT

Mozek; složitý systém, o kterém chce lidstvo hodně vědět, ale stále toho ví velmi málo. S rozvojem moderní techniky se veřejnosti dostává nových neurovizuálních metod, mezi nimiž má své místo i magnetická rezonance. Nestačí již však zobrazovat pouze strukturní povahu mozku, vědci se stále více zabývají funkčními stavy – výborně jim k tomu slouží funkční magnetická rezonance. Zkoumají se jednotlivé oblasti, ale také komunikace napříč mozkem, aby tak byly objasněny příčiny lidského chování a funkčních poruch. Tato práce se věnuje zkoumání mozkové konektivity, využívá parcelaci dle anatomických atlasů a pokouší se zavést znalosti teorie grafů jako jednu z možností určení vztahů mezi mozkovými centry a oblastmi. Práce představuje vytvořený software pro extrakci matice konektivity a následné zpracování a vizualizaci grafu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

funkční magnetická rezonance, funkční konektivita, mozková centra, parcelace, teorie grafů

## ABSTRACT

The brain; complex system people want to know about but still they are at the beginning of understanding it. There has been a lot of neuroimaging systems since development of modern technologies and magnetic resonance imaging is one of them. In last days it isn't enough to examine only structural character of brain, the scientists are dealing with functional states more and more; the functional magnetic resonance imaging is perfectly good tool for this. There is a big amount of researches concerning individual brain regions but also a lot of them dealing with communication across the brain to clear up the causes of human behavior and functional failures. This thesis introduces the brain connectivity exploration, it uses the parcellation by anatomical atlases and it tries to use the knowledge of graph theory as one of the options to determine relations between brain centres and regions. The thesis introduces the software created for extraction of connectivity matrix resulting in graph processing and visualization.

## KEYWORDS

functional magnetic resonance imaging, functional connectivity, brain centres, parcellation, graph theory

BUJNOŠKOVÁ, Eva *Software pro automatickou extrakci dat k analýze mozkové konektivity*: diplomová práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2012/2013. 96 s. Vedoucí práce byl prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Software pro automatickou extrakci dat k analýze mozkové konektivity“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

Brno

21.5.2013

.....  
Bupařová  
(podpis autora)

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji především svému vedoucímu práce, panu prof. Ing. Jiřímu Janovi, CSc., který mě vedl velmi zkušeně, odborně a s obdivuhodným úsilím a trpělivostí, předal mi spoustu cenných rad a znalostí. Také dávám své díky pánům Ing. Martinu Lamošovi, Ing. Michalu Miklovi, PhD. a Mgr. Janu Fouskovi, jež se mnou spolupracovali a pomáhali mi vyznat se ve světě fMRI, který byl do té doby pro mě naprosto cizí. Také jim děkuji za přístup k datům a odborným seminářům.

# OBSAH

<b>Úvod</b>	<b>12</b>
<b>1 Zobrazení magnetickou rezonancí a funkční magnetickou rezonancí</b>	<b>14</b>
1.1 Zobrazení magnetickou rezonancí	14
1.2 Funkční magnetická rezonance	15
1.2.1 BOLD signál, hemodynamická odezva	16
1.2.2 Akvizice fMRI dat, měřicí sekvence	17
1.2.3 Experiment	17
1.2.4 Předzpracování dat	18
1.2.5 Statistická detekce	19
<b>2 Analýza konektivity</b>	<b>21</b>
2.1 Metody funkční konektivity	21
2.1.1 Analýza hlavních komponent (PCA)	21
2.1.2 Analýza nezávislých komponent (ICA)	22
2.1.3 Korelační seed analýza konektivity	22
2.1.4 Grangerova kauzalita	23
2.2 „Resting-state“ sítě	24
<b>3 Teorie grafů</b>	<b>26</b>
3.1 Uzly, hrany	26
3.2 Topologie, metriky teorie grafů	27
3.3 Aplikace na neurální data	30
<b>4 Od parcelace po matici sousednosti</b>	<b>31</b>
4.1 Parcelace	32
4.1.1 Vyhledávání „clusterů“ pomocí korelací	32
4.1.2 Parcelace pomocí atlasů	32
4.2 Reprezentativní signál oblasti	34
4.3 Korelační matice	34
4.3.1 Pearsonův korelační koeficient	34
4.3.2 Spearmanův korelační koeficient	34
4.4 Prahování	35
4.5 Matice sousednosti	35
<b>5 Koncepce programu</b>	<b>37</b>
5.1 Spuštění programu, výběr režimu	37
5.1.1 Uživatelské rozhraní	37

5.1.2	Dávkový mód . . . . .	38
5.2	Načtení dat . . . . .	38
5.3	Parcelace . . . . .	39
5.4	Korelační matice, matice sousednosti . . . . .	40
5.4.1	Reprezentant, korelační koeficient . . . . .	40
5.4.2	Korelační matice . . . . .	41
5.4.3	Prahování, matice sousednosti . . . . .	43
5.5	Popis grafu, vizualizace výsledku . . . . .	43
5.5.1	Verze Gephi . . . . .	43
5.5.2	Verze Connectome Viewer . . . . .	44
<b>6</b>	<b>Testování softwaru, výsledky</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Diskuze, rozšíření práce</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Závěr</b>	<b>52</b>
	<b>Literatura</b>	<b>54</b>
	<b>Seznam symbolů, veličin a zkratek</b>	<b>61</b>
	<b>Seznam příloh</b>	<b>62</b>
<b>A</b>	<b>AAL atlas</b>	<b>64</b>
<b>B</b>	<b>Brodmannovy oblasti</b>	<b>67</b>
<b>C</b>	<b>Rozdělení dle gyrů</b>	<b>69</b>
<b>D</b>	<b>Lícování AAL atlasu a funkčních dat</b>	<b>71</b>
<b>E</b>	<b>Uživatelský manuál</b>	<b>72</b>
E.1	Spuštění programu, výběr režimu . . . . .	72
E.1.1	DP_start(1), DP_start . . . . .	72
E.1.2	DP_start(3) . . . . .	72
E.1.3	DP_start(2) . . . . .	72
E.2	Průvodce grafickým rozhraním . . . . .	73
E.2.1	Krok 1 – základní nastavení . . . . .	73
E.2.2	Krok 2 – výpočet matice konektivity . . . . .	75
E.2.3	Krok 3 - vizualizace, metriky teorie grafů . . . . .	76
E.3	Uložení dat . . . . .	77
E.4	Popis jednotlivých funkcí softwaru . . . . .	78

E.4.1	DP_start.m . . . . .	78
E.4.2	Funkce Brain Connectivity Toolboxu . . . . .	78
E.4.3	Funkce k parcelaci . . . . .	78
E.4.4	binar_threshold_absolute.m . . . . .	79
E.4.5	binar_threshold_proportional.m . . . . .	80
E.4.6	fce_gui.m . . . . .	80
E.4.7	korelace.m . . . . .	80
E.4.8	metriky_grafu.m . . . . .	80
E.4.9	reprezentant.m . . . . .	81
E.4.10	souradnice.m . . . . .	81
E.4.11	spearman.m . . . . .	82
E.4.12	to_gml.m . . . . .	82
E.5	Základní práce v Gephi . . . . .	82
<b>F</b>	<b>Konfigurační soubor</b>	<b>87</b>
<b>G</b>	<b>Parcelace dat</b>	<b>88</b>
<b>H</b>	<b>GML soubor</b>	<b>89</b>
<b>I</b>	<b>Ukázky výsledků – hodnocení metrik grafu, korelační matice</b>	<b>90</b>
<b>J</b>	<b>Obsah přiloženého CD</b>	<b>96</b>



# SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Princip fMRI. . . . .	15
1.2	Hemodynamická odezva (převzato z [41]). . . . .	16
1.3	Zpracování funkčních dat [3]. . . . .	20
2.1	<i>Default mode network</i> (DMN síť), barevné oblasti vznikly pomocí ICA analýzy „resting-state“ dat, prahované z skóre [67]. . . . .	24
3.1	Náhodná síť, <i>scale-free</i> síť, <i>small world</i> síť (převzato z [26]). . . . .	27
3.2	Ukázky hodnocených metrik – <b>A)</b> stupeň uzlu, <b>B)</b> shlukovací koefici- ent, <b>C)</b> motivy, <b>D)</b> délka cesty a vzdálenost, <b>E)</b> modulární struktura, <i>huby</i> [62]. . . . .	29
4.1	Základní blokové schéma navrženého softwaru, elipsy značí výstupy, boxy operace. . . . .	31
4.2	Brodmannovy oblasti (převzato z [11]). . . . .	33
4.3	Srovnání prostředního řezu masky AAL atlasu, masky Brodmannových areí a masky dělení dle gyrů. . . . .	33
5.1	Ukázka grafického rozhraní. . . . .	38
5.2	Průběhy signálů z oblasti, reprezentativní signál určený jako první PCA komponenta. . . . .	41
5.3	Průběhy signálů z oblasti, reprezentativní signál určený jako průměr. . . . .	41
5.4	Srovnání reprezentativního signálu určeného oběma metodami. . . . .	42
5.5	Průběhy signálů z oblasti před odstraněním trendu, reprezentativní signál těchto neupravených signálů. . . . .	42
5.6	Přeskládaná korelační matice – výpočet pomocí Pearsonova korelačního koeficientu a A) 1. PCA komponenty, B) průměru jako reprezenta- tivní signál. . . . .	43
5.7	Graf konektivity pro AAL atlas, Pearsonův korelační koeficient, 1. PCA komponentu jako reprezentanta, práh = 0,5, barevně odlišeny moduly. . . . .	44
5.8	Ukázka pracovního prostředí a funkčnosti nástroje Nipype. . . . .	45
5.9	Předpokládané výstupy funkční sítě vizualizované v nástroji Connec- tome Viewer [22]. . . . .	45
6.1	AAL atlas, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA . . . . .	46
6.2	AAL atlas, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr . . . . .	46
6.3	AAL atlas, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA . . . . .	47
6.4	AAL atlas, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr . . . . .	47
6.5	Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace. . . . .	48
6.6	Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace. . . . .	48
6.7	Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace. . . . .	49

6.8	Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.	49
6.9	Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.	49
A.1	Výběr 12 řezů masky dělení dle AAL atlasu. . . . .	66
B.1	Výběr 12 řezů masky dělení dle Brodmannových areí. . . . .	68
C.1	Výběr 12 řezů masky dělení dle gyrů. . . . .	70
D.1	Výběr 12 řezů AAL atlasu slícovaných s funkčními daty. . . . .	71
E.1	Ukázka zkrácené varianty grafického rozhraní. . . . .	73
E.2	Příklad vzhledu okna k nastavení adresáře k uložení výsledků nebo složky s daty. . . . .	74
E.3	Detail grafického rozhraní při zvolené možnosti načtení vlastní para- celační masky. . . . .	75
E.4	Vstupní okno v Gephi – výběr nesměrového grafu. . . . .	83
E.5	Úprava uspořádání grafu pomocí metody <i>ForceAtlas 2</i> . . . . .	84
E.6	Rozlišení uzlů dle jejich stupně barvou a velikostí. . . . .	84
E.7	Distribuce stupně uzlu v grafu. . . . .	85
E.8	Centralita uzlů grafu. . . . .	85
E.9	Hodnocení shlukovacího koeficientu a modularity. . . . .	85
E.10	Statistika – popis grafu, barevné rozdělení grafu dle modularity. . . .	86
I.1	Brodmannovy oblasti, pearsonova korelace, typ reprezentanta: PCA .	94
I.2	Brodmannovy oblasti, pearsonova korelace, typ reprezentanta: průměr	94
I.3	Brodmannovy oblasti, spearmanova korelace, typ reprezentanta: PCA	94
I.4	Brodmannovy oblasti, spearmanova korelace, typ reprezentanta: průměr	94
I.5	Atlas gyrů, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA .	95
I.6	Atlas gyrů, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr	95
I.7	Atlas gyrů, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA	95
I.8	Atlas gyrů, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr	95

## SEZNAM TABULEK

4.1	Ukázka typů prahování na příkladě pro $p = 0, 5$ . . . . .	36
A.1	AAL atlas – anatomické členění oblastí. . . . .	64
B.1	Anatomické členění na Brodmannovy oblasti. . . . .	67
C.1	Anatomické členění oblastí dle gyrů. . . . .	69
I.1	AAL atlas, Pearson, PCA, binární absolutní prahování . . . . .	90
I.2	AAL atlas, Pearson, průměr, binární absolutní prahování . . . . .	91
I.3	AAL atlas, Spearman, PCA, binární absolutní prahování . . . . .	92
I.4	AAL atlas, Spearman, průměr, binární absolutní prahování . . . . .	93
I.5	AAL atlas, Pearson, PCA, binární proporcionální prahování . . . . .	93

# ÚVOD

Pohyb prstů ruky, rozpoznání hledaného znaku mezi mnoha jinými, emoce při sledování videa, vybavení si cizích slov z paměti. Nejen tento výčet aktivit, ale i každá další činnost člověka vyžaduje ke svému zpracování mozek. Ten je tak nejdůležitějším orgánem pro pochopení okolního světa a organismu jako celku. S rychle se zlepšujícím technickým vybavením mohou lékaři a badatelé zkoumat mozek člověka do větších a větších hloubek, a to nejen jeho anatomickou stavbu, ale především jeho funkce.

Počínaje elektroencefalografií se do praxe začaly dostávat další techniky zobrazující funkční stav mozku a rozsáhlý výzkum po celém světě zaznamenal mnohdy překvapující výsledky. Nové možnosti s sebou přinesly potřebu zlepšovat vše, co je jen možné, ve smyslu funkčního mapování (tj. zobrazení aktivity mozku) šlo pak především o prostorové a časové rozlišení. Neurální aktivita se mění velmi rychle a výrazně se liší i v prostoru, ve snaze nasnímat co nejlepší signál se této aktivitě uzpůsobovaly také měřicí techniky.

V zásadě lze metody funkčního zobrazení rozdělit do dvou skupin – metody elektrofyziologické s dobrým časovým rozlišením (elektroencefalografie (EEG), magnetoencefalografie (MEG)) a metody zobrazovací. Ty již dokáží zobrazit mozek tomograficky, mají tedy daleko lepší prostorové rozlišení. Zpočátku byly známy metody PET a SPECT, nověji se k nim připojila i metoda funkční magnetické rezonance. Ta oproti PETu vyniká o řád lepším prostorovým a až o dva řády lepším časovým rozlišením, také svou neionizující a neinvazivní povahou. Stín na fMRI vrhá jen několik nevýhod, které ale mohou být kritické: přítomnost silného magnetického pole, dosud nízké využití v klinické praxi a časová náročnost vyšetření. Výsledky vědeckého bádání a MR kompatibilní zařízení tyto nevýhody postupně eliminují a funkční magnetická rezonance se stává velmi významnou metodou pro zkoumání mozkové aktivity.

Tato práce řeší s využitím funkční magnetické rezonance především vzájemnou komunikaci mezi jednotlivými mozkovými centry, snaží se nalézt uplatnění teorie grafů při analýze těchto komunikačních sítí. Prvně se práce zabývá rešerší problematiky magnetické rezonance a přechodu k funkčnímu zobrazení (kapitola 1), poté přechází k vysvětlení konektivity mezi oblastmi a metod jejího zkoumání (kapitola 2). Následuje nástin teorie grafů a jejího použití v neurálních sítích (kapitola 3). Druhá, praktická, část práce se zabývá představením softwaru, který by měl tento problém řešit (kapitoly 4 – 6).

Cílem softwaru je určit matici konektivity, v praxi tedy korelační matici – popisována je funkční konektivita. Práce navrhuje parcelaci dle anatomických atlasů a

výpočet reprezentativního signálu každé oblasti. Nad rámec zadání práce software umožňuje výpočet základních metrik popisujících topologii grafu a umožňuje jednoduchou vizualizaci výsledného grafu. Součástí práce je také jednoduché porovnání výsledků a navržení podmínek pro dosažení kvalitního výsledku – grafu, korelační matice – reprezentujícího konektivitu.

# 1 ZOBRAZENÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ A FUNKČNÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ

Aby bylo možno pochopit principy funkční magnetické rezonance, jako současně jedné z nejvhodnějších metod funkčního zobrazování, je třeba se prvně zaměřit na klasickou magnetickou rezonanci a seznámit se alespoň s jejími základy. Tato kapitola shrnuje základní poznatky MRI potřebné pro návaznost metody funkční magnetické rezonance a parametry potřebné pro vznik anatomických snímků. Dále se kapitola zabývá signálem měřeným fMRI a náležitostmi nutnými pro zobrazení aktivity mozku touto metodou.

## 1.1 Zobrazení magnetickou rezonancí

MRI je metoda umožňující získat tomografické obrazy tkáně. Měření probíhá v přístroji zvaném MR tomograf za přítomnosti silného magnetického pole. Běžné lékařské MR tomografy využívají statické magnetické pole o indukci 1 – 3 T, výzkumné mohou dosáhnout magnetické indukce i 12 T [64]. Proces zobrazení magnetickou rezonancí je aktivní, využívají se pulzy radiofrekvenčního (RF) signálu. Tato energie excituje protonová jádra – vybudí je do vyššího energetického stavu. Přejed na nižší hladinu způsobí vyzaření energie, v přijímacích cívkách se indukuje signál (viz [1, 59]). Přejed do základního stavu je způsoben relaxačními mechanismy – povětšinou se rozlišují 3 typy: T1, T2 a T2\*. T1 je časová konstanta odpovídající podélné relaxaci, vyjadřuje návrat vektoru magnetizace do osy  $z$ , T2 je časová konstanta příčné relaxace a zachycuje ztrátu fázové koherence vektoru magnetizace. Neodpovídá však realitě, jelikož nepočítá s nehomogenitami ve snímané scéně (vzniklými například rozhraním vzduch / tkáň). Nehomogenity zkracují příčnou relaxaci, která se pak označuje jako relaxační doba T2\*.

Obraz vzniká z dat z cívek, přičemž je zapotřebí prostorového kódování. To se provádí například gradientním magnetickým polem ve směru osy  $z$  (vybudí se pak pouze tomorovina o chtěné tloušťce a pozici), voxely v dané tomorovině  $xy$  se kódují frekvenčně a fázově opět pomocí gradientních polí [15]. Volbou pulzních budících sekvencí a časů TE (doba, po které měříme odezvu, tzv. *echo*) a TR (repetiční doba, po které následuje další RF puls) se ovlivní velikost naměřeného signálu.

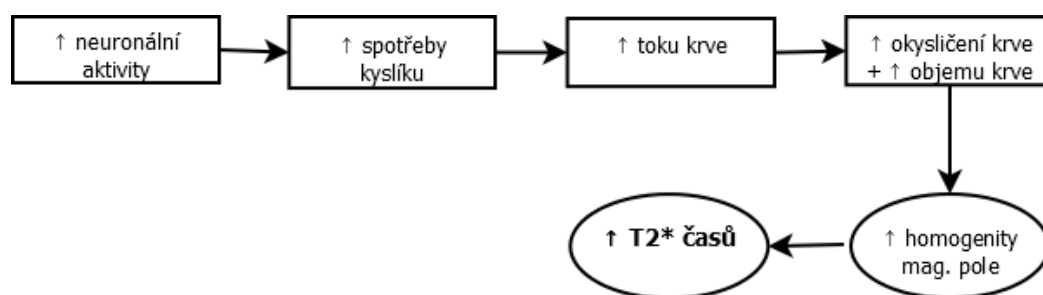
MRI je víceparametrický proces zobrazení; výsledný obraz může zachycovat např. hustotu protonových jader či relaxační čas T1, T2 nebo T2\*. T1-vážené snímky jsou využívány při pozorování anatomického uspořádání, T2\*-vážené snímky využívá fMRI (viz dále). Magnetická rezonance je velmi přesnou metodou získávání tomografických dat, rozlišení voxelů bývá často menší než  $1 \times 1 \times 1$  mm [15].

## 1.2 Funkční magnetická rezonance

MRI pomocí magnetizace protonových jader poskytuje anatomické snímky, cílem fMRI je získat snímky zachycující aktivitu mozku. Základní jednotkou nervové soustavy je neuron, hledáme tedy proměnnou, která by poukazovala na aktivitu na neurální úrovni. fMRI řeší tuto potřebu oklikou.

Impuls se v mozku šíří přes synapse; vyplavování neurotransmiterů zajistí přeskocení akčního napětí přes synaptickou šterbinu, a to se tak šíří dále. Návrat do klidového stavu vyžaduje přísun energie. Jak je známo, výživu neurální tkáně zajišťuje přísun kyslíku a glukózy. Dle [32] je spotřeba kyslíku korelována s neurální aktivitou, úlohu měření aktivity neuronů lze řešit měřením lokálního využití kyslíku mozkovými oblastmi.

Celý jev si lze představit následovně. Aktivace oblasti mozku způsobí zvýšení lokální spotřeby kyslíku z krevního řečiště, které ji zásobuje. Snížená koncentrace kyslíku je zachycena receptory, které reagují zvýšeným tokem krve. Tím se opět zvyšuje oxygenace a také objem krve [9, 48]. Převáděno do praxe fMRI a přidáním znalostí, že kyslík se váže na hemoglobin, oxyhemoglobin je diamagnetický<sup>1</sup> a deoxyhemoglobin je paramagnetický<sup>2</sup>, se ukazuje magnetická rezonance jako užitečný přístup. Čím silnější je magnetické pole v MR tomografu, tím více se projevuje rozdíl mezi magnetickými susceptibilitami oxy a deoxyhemoglobinu (viz [32]). Pro účely fMRI se tedy volí přístroje se statickým magnetickým polem o indukci 1,5 T a větší. Přijatý signál daný metabolickou spotřebou kyslíku se nazývá BOLD<sup>3</sup> signál a je základem zpracování dat pro funkční zobrazení pomocí fMRI. Schéma 1.1 názorně vysvětluje metabolismus kyslíku jako ukazatele neurální aktivity.



Obr. 1.1: Princip fMRI.

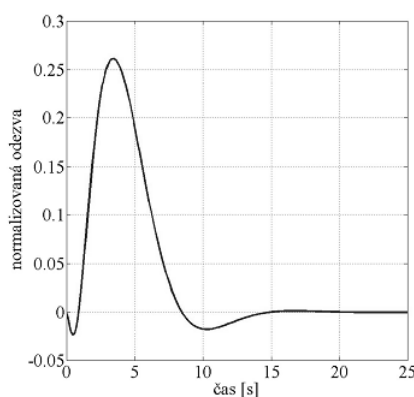
<sup>1</sup>vytváří slabé magnetické pole působící proti vnějšímu mag. poli → zeslabení vnějšího pole

<sup>2</sup>je přitahován magnetickým polem, tj. zvyšuje lokální nehomogenity pole

<sup>3</sup>z angličtiny jako Blood Oxygenation Level Dependent, tedy závislý na míře okysličení krve

### 1.2.1 BOLD signál, hemodynamická odezva

Snímaným jevem je tedy takzvaný BOLD signál. Jeho časový průběh je označován jako hemodynamická odezva (HRF – z anglického Hemodynamic Response Function) a je ukázán na obrázku 1.2. Odezva (proměnná na ose  $y$ ) vypovídá o aktuálním poměru oxy a deoxyhemoglobinu právě v daném voxelu. Ihned po aktivaci neurální tkáně klesne koncentrace oxygenovaného hemoglobinu, zvýší se tedy relativní koncentrace neokysličeného hemoglobinu a BOLD signál je nižší kvůli nehomogenitám magnetického pole. Následný zvýšený průtok a přísun kyslíku je kompenzační reakcí, jež vychýlí poměr forem hemoglobinů ve prospěch oxygenované formy a omezí ztrátu  $T2^*$  signálu; získaný obraz je proto jasnější [32].



Obr. 1.2: Hemodynamická odezva (převzato z [41]).

Zmíněný kompenzační mechanismus dosahuje maxima přibližně po 5 vteřinách od stimulu a na klidovou úroveň se BOLD signál dostane po 15-25s od počátku stimulu v případě krátkodobého podnětu [27]. Toto zpoždění je limitujícím faktorem pro tvorbu takzvaných experimentů, které budou zmíněny dále v části 1.2.3.

Na tvaru HRF okolo 10s je možno pozorovat také překmit do záporných hodnot. Ten je dán relativním zvýšením koncentrace deoxygenovaného hemoglobinu po rychlém snížení průtoku krve na klidovou úroveň a ponecháním většího krevního objemu. Výraznější neurální aktivita vede ke zvýšení amplitudy hemodynamické odezvy, delší neurální aktivita způsobí rozšíření HRF.

Následující podkapitoly ve stručnosti informují o všech krocích potřebných k vykreslení mapy aktivovaných oblastí – od sběru dat až po samotné namapování funkčního snímku na strukturální. Předtím je však zapotřebí stanovit několik pojmů používaných ve fMRI: **sken** = jeden nasnímaný objem, **session** = množina všech skenů pořízených během jednoho experimentu.



### 1.2.2 Akvizice fMRI dat, měřicí sekvence

Práce s fMRI daty začíná jejich změřením. To probíhá obvykle v MR tomografu používaném pro účely klasické magnetické rezonance, přístroj však musí být vybaven speciálními doplňky, na snímání jsou také kladeny speciální požadavky.

Typické parametry „funkčních“ snímků na 1,5 T MR tomografu (podle [48]):

- počet transverzálních řezů: 16 – 32
- rozlišení ve vrstvě:  $64 \times 64$  nebo  $128 \times 128$  px
- velikost voxelu:  $3 \times 3 \times 3$  mm
- doba snímání 1 skenu: 1,5 – 4 s, závisí na ostatních parametrech (součin prostorového, časového a energetického rozlišení je konstantní – viz [15])
- T2\* vážené snímky
- pulzní sekvence: GE EPI (Gradient Echo EchoPlanar Imaging), echoplanární pulzní sekvence s použitím gradientního echa

Častými doplňky MR tomografů pro funkční zobrazení jsou MR kompatibilní zařízení pro prezentování stimulů - tj. tlačítka, prezentační obrazovka a počítač zaznamenávající časy a druh stimulů. Zároveň s fMRI daty může být snímáno EKG, EEG, dýchání či neočekávané pohyby pacienta, které jsou použity pro odstranění rušivých složek při detekci mozkové aktivity.

### 1.2.3 Experiment

Funkční data svědčí o zapojení mozkových oblastí do určité činnosti, při měření je tedy vyžadována aktivita pacienta. Celý blok měření v MR tomografu se nazývá experimentem. Nejdůležitější je především návrh experimentu; je tvořen podle hypotézy, která má být ověřena nebo vyvrácena. Experiment se volí například podle toho, na která mozková centra se zaměřuje. Mohou se tedy zkoumat senzomotorické funkce, paměť, řečové funkce či emoce. Dále se volí způsob, jakým jsou pacientovi stimuly prezentovány a jak je pacient zpracovává – sluchem, zrakem, čichem atd.

Měření sestává ze 2 hlavních částí: snímání funkčních dat a snímání anatomických snímků. Zároveň s daty měřeními při aktivitě bývá snímán srovnávací (klidový nebo jiný základní) stav, protože není známa klidová hodnota BOLD signálu. Místo měření aktivity lze měřit také tzv. „resting state“ stav – stav v klidu; u jednoho člověka se přitom mění v průběhu života a je ovlivněn aktuálním fyzickým a psychickým stavem. Snímání dat pro výpočet aktivity je prováděno opakovaně – jelikož je úroveň BOLD signálu velmi malá a často nerozlišitelná od šumu, daný úkol se musí provádět vícekrát a poté se pomocí statistiky v datech detekují aktivovaná místa. Z důvodu nízké úrovně BOLD signálu se volí větší voxely (viz výše zmíněný konstantní poměr jednotlivých typů rozlišení), čímž dojde k většímu příspěvku neurální aktivity v daném voxelu a alespoň částečnému zvýšení poměru signál / šum (SNR).

Aby bylo celé měření vyhodnotitelné, musí podléhat určitému scénáři, takzvanému *designu*. Design experimentu se volí ze třech druhů, a to blokový, „event-related“ nebo jejich kombinace. Ve všech případech je snímání funkčních dat doprovázeno časovým záznamem stimulů pro možnost pozdějšího vyhodnocení. fMRI tedy poskytuje výsledky až po zpracování, tj. offline.

- **blokový design:** Stimuly jsou pacientovi prezentovány po delší souvislý úsek, po němž (ne nutně) následuje klidový úsek. Oba úseky se nejčastěji volí stejně dlouhé, a to v rozsahu 16 – 60 s. Další aktivní úseky mohou obsahovat různé úkoly.

Prezentování stimulů v bloku vede k vyšší úrovni BOLD signálu, než by platilo pro jeden krátký podnět, dochází však k překryvu několika hemodynamických odezev. Nelze tak dobře identifikovat její tvar ani odpovědi na jednotlivé stimuly. Analýza je jednoduchá a lze úspěšně modelovat tvar BOLD signálu. Tento design je robustní a výkonný [48].

- **„event-related design“:** Stimuly jsou pacientovi prezentovány jednotlivě po dobu maximálně několika sekund, v ideálním případě je mezi stimuly prodleva kolem 20 s. Ta umožňuje, aby byla zachycena celá hemodynamická odezva, tj. odpověď na stimul. Krátkodobý podnět vyvolá pouze nízkou úroveň odezvy, avšak opakováním stimulu je možno tuto HRF průměrovat a určit její tvar. Náročnost na statistickou analýzu je výrazná, proto existují snahy o optimalizaci.

Často používaným „event-related“ designem je experiment se třemi typy vizuálních stimulů: cílový podnět (*target*), velmi častý podnět (*frequent*) a ojedinělý matoucí podnět (*distractor*). Prošetřuje se odpověď mozku na cílový podnět, případně vztah mezi silou reakce na jednotlivé podněty.

- **smíšený design:** Tzv. „mixed design“ kombinuje oba výše zmíněné přístupy – stimuly jsou seřazeny do bloků, v každém bloku jsou prezentovány krátkodobě (diskrétně). Využívá se k rozlišení mezi krátkodobou a dlouhodobou aktivací.

Jakmile jsou již data nasnímana dle zvolené hypotézy a designu experimentu, přichází na řadu jejich zpracování, tedy využití statistiky. Ještě předtím je však nutné provést několik kroků předzpracování.

#### 1.2.4 Předzpracování dat

Celé předzpracování lze v zásadě rozdělit do dvou hlavních částí – časové a prostorové předzpracování. Časové zahrnuje korekci různých časů akvizice jednotlivých řezů, prostorové se skládá z několika podúkolů: konverze a třídění dat, korekce pohybu, prostorová normalizace a vyhlazení dat, normalizace intenzity snímků, filtrace časového průběhu, a nakonec i koregistrace funkčního a anatomického snímku.

Popis úkonů předzpracování využívá informací z [4] a [60].

- **korekce pohybu** je prvním krokem předzpracování dat. Jelikož se pacient v průběhu experimentu pohybuje (pomocí fixačních pomůcek lze pohyb omezit, nikoli ho zcela eliminovat), je třeba data pro další zpracování zarovnat. Děje se tak pomocí rigidních transformací, konkrétně translace a rotace, přičemž jako referenční sken se většinou používá první nasnímaný sken celé session.
- **prostorová normalizace** je zařazena především pro skupinové analýzy, aby bylo možno porovnat mozkovou aktivitu skupiny pacientů na tentýž úkol. Využívá se standardizovaného mozku, tzv. MNI prostoru, a transformace lineární i nelineární. MNI stereotaktický prostor byl vytvořen průměrem několika stovek T1 vážených skenů mozku [10]. Dalším používaným templátem je takzvaný Talairachův prostor [42]. Tento prostor také využívá pro normalizaci afinní transformace.
- **segmentace**: Pro další analýzu je vhodné ze snímků vysegmentovat šedou hmotu. Segmentace vyžaduje normalizaci do referenčního prostoru a dělá se pro omezení vlivu „nemozkové“ variability na statistické testy analýzy. Metoda vychází z pravděpodobnostní mapy různých typů tkáně.
- **prostorové vyhlazení dat**: Předpokladem statistické detekce aktivovaných oblastí bývá často normalita dat, proto jsou data konvolována s Gaussovským jádrem. Nutností je zvolit hodnotu FWHM<sup>4</sup> jako parametr Gaussovského vyhlazujícího jádra. Filtrace data normalizuje, zvýší SNR, ale zároveň je rozmaže. Jelikož se poté funkční data zobrazují na anatomický snímek, není to příliš významné omezení.
- **koregistrace funkčního a strukturálního snímku**: Na konci předzpracování dochází ke slícování anatomických a funkčních snímků pro správné zobrazení. Jako referenční je opět volen první snímek skenu nebo průměr všech snímků, registrace využívá afinních transformací.

Mezi další typy předzpracování lze zahrnout například korekci různých časů akvizice jednotlivých řezů. Tato funkce koriguje rozdíl akvizičních časů mezi řezy, posouvá tedy signál v čase. V praxi se korekce řeší posunem fáze. Základním principem je interpolace 2 řezů časově sousledných skenů na jeden referenční čas.

### 1.2.5 Statistická detekce

Po sběru a předzpracování dat přichází na řadu analýza a detekce aktivních voxelů. Tato práce však pracuje pouze s daty předzpracovanými, výslednou aktivační mapu nevyužívá, proto bude tato problematika nastíněna velmi stručně pro pochopení

---

<sup>4</sup>z anglického *Full Width at Half Maximum* – šířka jádra v polovině výšky

významu statistiky a klasických výsledků funkční magnetické rezonance. Základní představu lze získat ze schématu 1.3 (inspirováno kurzy SPM [3]).

Podstatným faktem pro práci s daty je nízká úroveň signálu, který se v podstatě ztrácí v šumu, proto se využívá statistického hodnocení aktivity. S tím přímo souvisí nalezení prahu, kde nadprahové voxely jsou považovány za aktivní. Prahová hodnota však znamená, že některé voxely budou chybně zařazeny (falešně pozitivní – chyba I. druhu, nebo falešně negativní – chyba II. druhu).

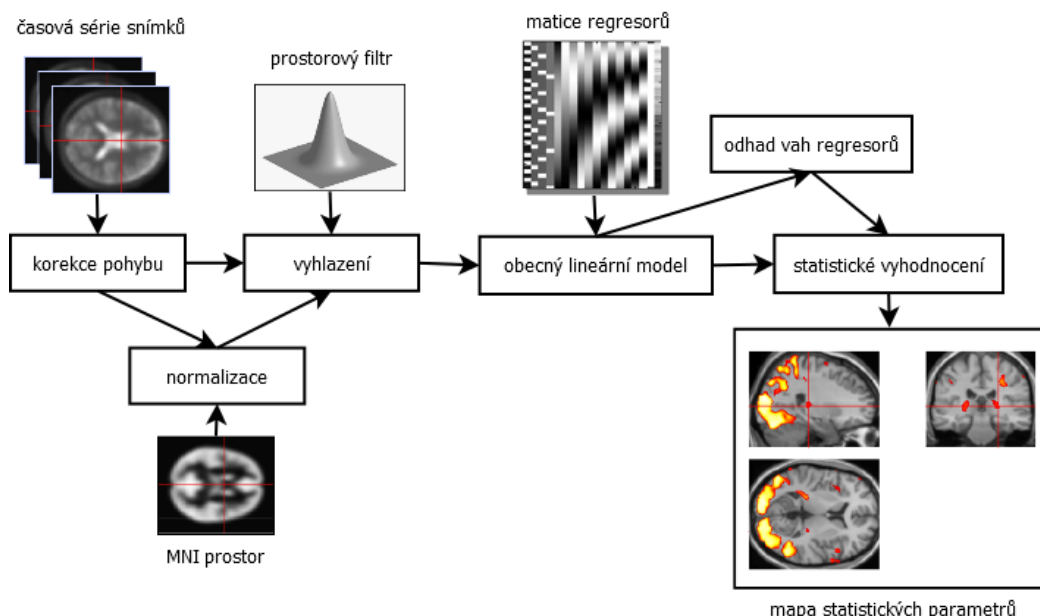
V současnosti nejpoužívanějším nástrojem statistické detekce je takzvaný obecný lineární model, který využívá regresního přístupu – odhad lineární kombinace různě váhovaných regresorů o známém tvaru, které budou popisovat měřená data. Cílem je najít takové váhy regresorů, aby byl zbytkový (chybový) signál minimální. Tento model je vyjadřován vztahem

$$\mathbf{Y} = \boldsymbol{\beta} \cdot \mathbf{X} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (1.1)$$

ve kterém  $\mathbf{Y}$  představuje vektor vstupních dat – vývoj voxelu v čase,  $\boldsymbol{\beta}$  je počítaný vektor vah,  $\mathbf{X}$  odpovídá matici stanovených regresorů (takzvaná *design matrix*) a  $\boldsymbol{\epsilon}$  popisuje chybový signál [32].

Vstupem do statistického t-testu jsou poté právě vypočtené váhy použitých regresorů a směrodatná odchylka reziduí (tj. šumu). Vypočtená T-hodnota pak na zvolené hladině významnosti vyjadřuje, zda je voxel aktivní či nikoli. Kvůli chybám I. druhu je nutné výsledek korigovat na vícenásobné porovnávání.

Základní analýzou fMRI se podrobněji zabývá např. [32, 4, 52].



Obr. 1.3: Zpracování funkčních dat [3].

## 2 ANALÝZA KONEKTIVITY

Kapitola 1 popisuje jev klasické a funkční magnetické rezonance, zabývá se měřením dat, předzpracováním a samotnou analýzou a detekcí aktivních voxelů. Tyto informace slouží jako základní úvod do funkčního mapování, na které navazuje tato práce. Nejen aktivační mapa fMRI, ale i další metody funkčního mapování mozku ukazují, že na konkrétní činnosti se nepodílí pouze jedno mozkové centrum nebo oblast, ale jednotlivá centra spolu komunikují a utvářejí celkovou odezvu organismu na podnět. Tato práce se pomocí teorie grafů bude snažit popsat síť center zapojených do úkolu.

Z hlediska funkčního zapojení oblastí mozku do úkolu jsou používány dva pojmy – funkční specializace (segregace) a funkční integrace. Funkční specializace hledá oblasti související s danou funkcí, kdežto funkční integrace hledá vazby mezi oblastmi, tj. konektivitu [18]. Na konektivitu mezi centry je možno pohlížet z několika úhlů, obecně ji lze dělit na konektivitu anatomickou, funkční a efektivní. Anatomická konektivita představuje fyzická propojení mezi neurony, funkční konektivita je popsána statistickou závislostí mezi vzdálenými oblastmi, které reagují v korelaci na určitý podnět. Vyjadřuje tedy pouze pozorované závislosti, neřeší však zprostředkovanost těchto korelací. Oproti tomu efektivní konektivita již vyjadřuje, jak jedna oblast ovlivňuje jinou a působí na ni [52].

### 2.1 Metody funkční konektivity

Jak bylo zmíněno výše, funkční konektivita je založena na statistickém hodnocení funkční integrace prostorově vzdálených oblastí mozku při vykonávání úkolu. Statistická závislost však může být prokázána také u šumových signálů – dýchání či srdeční pulz; jednotlivé metody funkční konektivity tedy musí s těmito artefakty pracovat.

V následujících odstavcích jsou metody funkční konektivity blíže popsány, přičemž mezi nejpoužívanější patří *korelační seed analýza*, spojení *PCA* a *ICA*, na pomezí funkční a efektivní konektivity je metoda *Grangerovy kauzality*.

#### 2.1.1 Analýza hlavních komponent (PCA)

PCA je statistická metoda sloužící k redukci dimenzionality dat. Časový záznam každého voxelu je považován za proměnnou, každou oblast lze tedy popsat mnoha desítkami dimenzí, které jsou ale přitom výrazně korelované (z logické podstaty principu BOLD fMRI viz 1.2). Proto PCA hledá v datech proměnné, které vysvětlují co nejvíce variability; výsledné proměnné jsou ortogonální, nijak na sobě tedy nezávisí

[58, 36]. Redukované proměnné jsou určeny takzvanými vlastními vektory, neboli *eigenvektory*. Jejich výpočet vychází z výpočtu vlastních čísel  $\lambda$

$$|\mathbf{A} - \lambda \cdot \mathbf{I}| = 0 \quad (2.1)$$

kde  $\mathbf{A}$  je korelační nebo kovarianční matice vstupních proměnných, přičemž z povahy těchto matic plyne stejný počet řádků jako sloupců.  $\mathbf{I}$  je jednotková matice (tj. matice s jedničkami na hlavní diagonále) o velikosti stejné jako matice  $\mathbf{A}$  [36]. Počet vlastních čísel je menší nebo roven rozměru vstupní matice. Po vyjádření vlastních čísel jsou tyto výsledky dosazeny do vztahu pro výpočet *eigenvektorů* [36]:

$$|\mathbf{A} - \lambda \cdot \mathbf{I}| \cdot [\mathbf{u}]^T = 0 \quad (2.2)$$

kde  $\mathbf{u}$  představuje hledaný vlastní vektor o délce rozměru vstupní matice.

Takto redukovaný počet proměnných, tedy dimenzí, vstupuje často dále do analýzy nezávislých komponent, která dokáže od sebe oddělit data dle zdroje signálu, a to na základě statistické nezávislosti.

### 2.1.2 Analýza nezávislých komponent (ICA)

Vstupem do metody je tedy směs neznámých signálů sejmутých mnoha zdroji bez informace, jak směs vznikla. Samotným principem je hledání vah, pro které budou oddělené signály nezávislé (viz rovnice 2.3 z [31]). Rovnice popisuje, jaká musí být směšovací matice  $\mathbf{M}$ , aby se měřená data  $\mathbf{X}$  rozdělila na nezávislé komponenty  $\mathbf{C}$ .

$$\mathbf{X} = \mathbf{M} \cdot \mathbf{C} \quad (2.3)$$

Váhy jsou hledány iteračně až do dosažení statistické nezávislosti komponent. Tuto nezávislost lze měřit více způsoby (vzájemná informace, negaussovitost zdrojů, odhad věrohodnosti, ...), které tak definují více variant ICA. Stejně jako každá metoda, i ICA má svá omezení. V základě spoléhá na interpretaci uživatele, zda dokáže popsat oddělené signály; ICA pouze rozkládá přijatý signál a není navržena na testování hypotéz, také není tvořena k možnosti zahrnout do ní kritéria významnosti – ztrácí se informace o kvalitě komponent [33, 34].

### 2.1.3 Korelační seed analýza konektivity

Tuto metodu lze považovat za základní metodu určení funkční konektivity. Pracuje na principu stanovení korelací mezi takzvaným *seedem* (semínkem) a jednotlivými BOLD odezvami z ostatních voxelů. Stanovením prahu vzniknou oblasti, které jsou výrazněji než jiné korelované s oblastí *seedu*, vzniká tedy mapa konektivity [24].

*Seed* bývá často vybírán jako první PCA komponenta předem definované oblasti. Oblast je dána předem stanovenou hypotézou nebo výsledkem ze skupinové analýzy. Korelace lze počítat klasicky podle vzorce 2.4 viz [35]:

$$(\mathbf{f} * \mathbf{g})(m, n) = R_{\mathbf{f}\mathbf{g}}(m, n) = \sum_m \mathbf{f}^*(m) \cdot \mathbf{g}(n + m) \quad (2.4)$$

přičemž  $\mathbf{f}(m)$  a  $\mathbf{g}(n)$  je dvojice diskretních signálů; nebo pomocí obecného lineárního modelu jako v případě odhadu vah  $\beta$  při určování aktivních voxelů (viz 1.2.5). *Design matrix* obsahuje signál ze *seedu*, pro potlačení falešné konektivity vzniklé artefakty bývají do *matice návrhu* zahrnuty také signály reprezentující hlavní zdroje artefaktů (např. signály z komor, bílé hmoty, odhadnuté parametry pohybu a podobně).

### 2.1.4 Grangerova kauzalita

Grangerova kauzalita využívá autoregresivní model, zjišťuje směr vlivu mezi oblastmi. Metoda může být aplikována na páry voxelů nebo mezi funkčními sítěmi (určené pomocí ICA) [32, 58].

To, zda je nebo není mezi dvěma místy Grangerova kauzalita, lze vypočítat ze vztahu

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \left( \frac{\mathbf{T}_1}{\mathbf{T}_2} \right) \quad (2.5)$$

který říká, jak signál z místa  $x$  ovlivňuje odezvu v místě  $y$ , opačný případ – tedy šíření aktivity z místa  $y$  k místu  $x$  – vyjadřuje podobný vzorec

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \left( \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2} \right) \quad (2.6)$$

$\mathbf{T}_1$ ,  $\mathbf{T}_2$ ,  $\Sigma_1$  a  $\Sigma_2$  jsou matice vypočtené vektorovým autoregresivním modelem, který se snaží odhadnout aktuální hodnotu signálu v bodě z předchozích hodnot BOLD signálu [23, 19]. Model ze změřených průběhů  $\mathbf{x}(n)$  a  $\mathbf{y}(n)$  odhaduje autoregresní koeficienty  $\mathbf{A}_x$  (respektive  $\mathbf{A}_y$ ) a chybový signál  $\mathbf{u}(n)$  (resp.  $\mathbf{v}(n)$ ):

$$\mathbf{x}(n) = - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_x(n-i) + \mathbf{u}(n) \quad (2.7)$$

$$\mathbf{y}(n) = - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_y(n-i) + \mathbf{v}(n) \quad (2.8)$$

Potřebné matice  $\Sigma_1$  a  $\mathbf{T}_1$  jsou právě kovariančními maticemi posloupností reziduí  $\mathbf{u}(n)$  a  $\mathbf{v}(n)$ , matice  $\Sigma_2$  a  $\mathbf{T}_2$  jsou submaticemi kovarianční matice  $\mathbf{Y}$  spočtené z matice  $\mathbf{w}(n) = \begin{bmatrix} \mathbf{u}(n) \\ \mathbf{v}(n) \end{bmatrix}$ . Matice  $\mathbf{Y}$  tedy vypadá následovně:

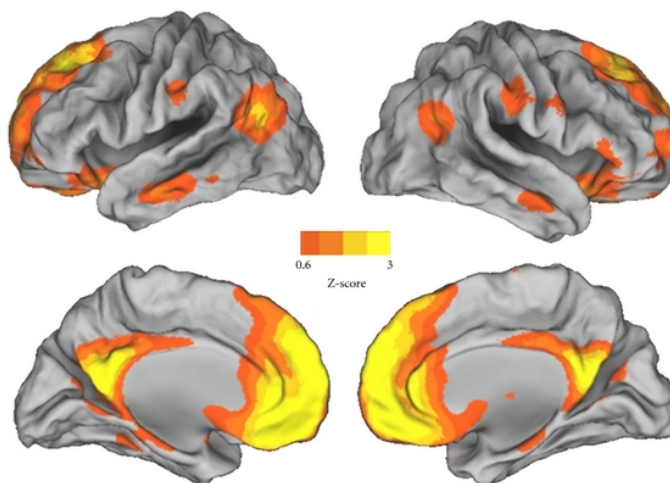
$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} \Sigma_2 & \mathbf{C} \\ \mathbf{C}^T & \mathbf{T}_2 \end{bmatrix} \quad (2.9)$$

Právě zjišťování směrovosti konektivity řadí Grangerovo kauzální modelování spíše do metod efektivní konektivity, lze ji však použít jako srovnávací metodu pro funkční konektivitu.

## 2.2 „Resting-state“ sítě

Již v úvodu práce (část 1.2.3) byl zmíněn termín „resting-state“ data, který odpovídá BOLD signálu měřeném v klidu. Jedním z prvních článků informujícím o specifických vlastnostech klidových fMRI dat je [53]. Signál se vyznačuje nízkofrekvenční fluktuací mezi voxely [13], některé oblasti jsou výrazně korelované. Problém určení konektivity pomocí teorie grafů bude řešen právě na těchto „resting-state“ datech, proto je vhodné se o nich trochu podrobněji zmínit.

V klidu a při pasivní zrakové fixaci se aktivuje několik klidových sítí (v současné době jich lze prokázat kolem pěti), jejichž aktivní voxely se nacházejí v kortexu (mozkové kůře) [13] a vykazují výraznou funkční konektivitu – většina z nich byla prokázána pomocí PET nebo fMRI s návazností prostorové ICA; aplikací teorie grafů do neurověd byly sítě identifikovány i touto metodou. Rozdíly mezi přístupy a zjištěnými sítěmi se zabývá [49]. *Default mode síť* je podmnožinou „resting-state“ sítí a ve výzkumech se používá nejčastěji. Síť snižuje svou aktivitu při řešení úkolu, výrazně se liší mezi zdravými jedinci a osobami postiženými psychickou poruchou (Parkinsonova choroba, demence, deprese, schizofrenie a jiné). Její identifikace a popis tak mohou být velmi podstatné při léčbě těchto poruch [32, 54].



Obr. 2.1: *Default mode network* (DMN síť), barevné oblasti vznikly pomocí ICA analýzy „resting-state“ dat, prahované z skóre [67].



„Resting-state“ konektivita se projevuje periodickými změnami na nízkých frekvencích, proto je důležité dobře odstranit z dat arteficiální signály (způsobené fyziologickými procesy). Obvyklé oblasti vykazující aktivitu v *default mode* síti jsou znázorněny na obrázku 2.1 a jsou to převážně tyto: zadní cingulum / precuneus, ventromediální prefrontální kortex / přední cingulum, gyrus angularis / lobulus parietalis inferior (viz [54]). Významem a poruchami různých typů resting-state sítí se zabývá např. [38, 46].

## 3 TEORIE GRAFŮ

Pro zkoumání neurální konektivity, tedy rozsáhlé sítě oblastí, které mezi sebou komunikují, lze vybrat právě teorii grafů [63]. Ta totiž dobře matematicky popisuje strukturu komplexních systémů sestávající z jednotlivých vzájemně se ovlivňujících částí. Lze tak získat podrobnější náhled na funkční segregaci a integraci v mozku.

Pomocí teorie grafů lze síť konektivity graficky znázornit, popsat její topologii i dynamiku (tedy vývoj). Graf se popisuje pomocí vhodně zvolené metriky, přičemž se využívá různých topologických variant. Tato kapitola seznamuje s úvodem do teorie a představuje znalosti, které jsou aplikovány v neurálních sítích.

### 3.1 Uzly, hrany

Graf je jiným označením pro síť a je definován jako uspořádaná dvojice  $G = (V, E)$ , kde  $V$  je množina vrcholů (uzlů) a  $E$  je množina hran. Hrany mohou být orientované ( $E \subseteq V \times V$ ) či neorientované ( $E \subseteq \{\{v, w\}, \text{ kde } v \neq w \text{ a } v, w \in V\}$ ), připouští se také možnost smyček zpětné vazby [2, 40]. Jednotlivým hranám lze také přiřadit váhu, výsledkem je poté takzvaný váhovaný (ohodnocený) graf  $G = (V, E, W)$ , kde  $W : E \rightarrow \mathbb{R}$  je hodnotící funkce hrany.

Sémantika grafu v neurovědním kontextu se liší dle typu dat a je následující:

- **vrcholy** popisují zanoření axonálních svazků do oblastí šedé hmoty a křížení nervových drah v případě anatomické konektivity, oblasti šedé kůry v případě funkční a efektivní konektivity, kanály v případě elektroencefalografie [8].
- **hrany** reprezentují axonální svazky (anatomická konektivita) nebo míru korelace. Orientované hrany představují konkrétní kauzální vztahy mezi jednotlivými oblastmi, tj. sledují směr toku signálu.

Graf lze reprezentovat několika možnými způsoby: maticí sousednosti (přilehlosti) – konkrétní pozice  $(m, n)$  obsahuje jedničku v případě existence hrany mezi vrcholy  $m$  a  $n$ , nulu v případě, že hrana mezi těmito vrcholy není. Další možností je například výčet hran nebo sousedů viz [2].

V případě této práce je zkoumána funkční konektivita, vrcholy budou asociovány s reprezentativními časovými signály vybraných oblastí, matice korelací mezi jednotlivými signály bude sloužit jako matice vah ohodnocující hrany. Funkční konektivita tedy nezachycuje směrovost hran. Práce se bude zabývat pouze principy pro grafy s neorientovanými váhovanými hranami bez smyček.

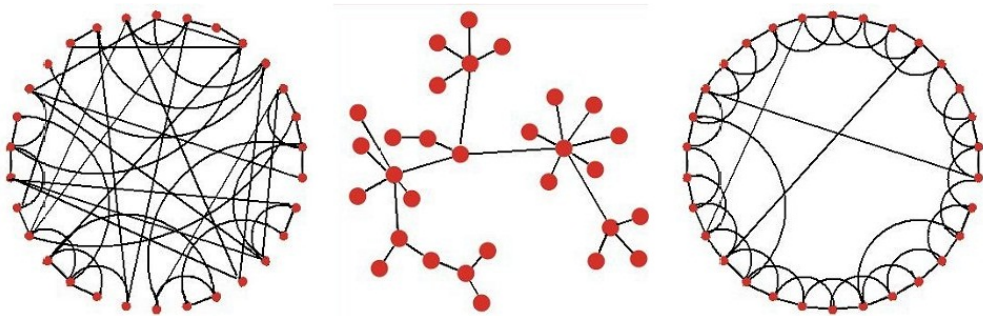
Výsledkem aplikace míry korelací mezi všemi voxely je takzvaný úplný graf, stanovením prahu je získán graf řídký, který zahrnuje pouze oblasti silně mezi sebou korelované.

## 3.2 Topologie, metriky teorie grafů

Předchozí podkapitola vysvětluje základní vytvoření grafu, ten je třeba dále popsat. Jako první je vhodné se zaměřit na topologii grafu, využít její vlastnosti a zkusit ji přiřadit k jedné z modelových topologií. Jedná se především o modelové sítě náhodného charakteru, model *scale-free* či *small world*. Informace k topologiím jsou shrnutím z [2, 39, 17, 6], níže popisované metriky využívají informací z [2, 55, 68, 37].

- **náhodná síť**: pravděpodobnost existence hrany je náhodná dle binomického rozložení. Základní náhodnou sítí je takzvaný *Erdős-Rényi* model, který je blíže popsán v [2, 39]. Sestrojené grafy jsou porovnávány právě s náhodnými sítěmi a určuje se statistická odlišnost od náhodného grafu.
- ***scale-free* síť**: uzly sítě mají rozložení *power law*, tedy několik uzlů má velký stupeň, většina uzlů má však malý stupeň (viz dále) – výraznou roli hrají preferenční vazby, vznikají vysoce centrální uzly (*huby*). Síť je robustní a odolná vůči odebrání jakéhokoli uzlu, odebrání *hubu* může vést k rozpadu sítě na několik izolovaných částí. Typickým znakem této sítě je také tvorba shluků – uzly s nízkým stupněm patří do subgrafů (ty jsou mezi sebou propojeny právě pomocí *hubů*). *Scale-free* sítí lze popsat například sociální sítě, počítačové sítě či sítě interakcí proteinů.
- ***small world* síť** jsou typické vysokou mírou shlukovosti, vyjádřeno jako „přátelé mých přátel mají tendenci být i mými přáteli“. Síť se vyznačuje také nízkou průměrnou nejkratší vzdáleností mezi vrcholy a je typická především pro neurální sítě, sémantické sítě jazyků či sítě potravního řetězce. Prvně byla tato vlastnost popsána v [69].

Náhodnou, *scale-free* i *small world* síť ukazuje obrázek 3.1.



Obr. 3.1: Náhodná síť, *scale-free* síť, *small world* síť (převzato z [26]).

Topologii je možno popsat pomocí zvolené metriky. V základu je možno určit **stupeň uzlu**  $dg$ , který říká, kolik hran zasahuje do daného uzlu  $i$ .

$$dg_i = |\{e \in E | i \in e\}| \quad (3.1)$$

kde  $E$  je množina všech hran v grafu,  $e$  je jedna konkrétní hrana [40].

Významnou metrikou popisující graf je **centralita** (z anglického *centrality*). Popis centrality směrových i nesměrových sítí je podstatný pro určení významných uzlů v síti.

Centralita se dá určovat mnoha metrikami: pomocí stupně uzlu, **betweenness** centralita, *eigenvector* centralita, . . . „Mezilehlost“ zachycuje informaci o zprostředkování vazby, centrální uzly se účastní aktivací oblastí, které propojují, i když samotné oblasti jsou aktivní v jiný časový okamžik. Mezilehlé uzly jsou ovlivněny *clustering*, které odděluje. *Betweenness* pro neorientovaný graf je popisována vztahem 3.2 [7]

$$C_b(i) = \frac{2}{(n-1)(n-2)} \sum_{j < k} \frac{g_{jk}(i)}{g_{jk}} \quad (3.2)$$

kde  $g_{jk}$  je počet nejkratších cest spojujících vrcholy  $j$  a  $k$  a  $g_{jk}(i)$  je počet nejkratších cest zahrnujících uzel  $i$ .

Dále je centralita popsána „blízkostí“ – *closeness*. Tento parametr je založen na průměrné délce cesty  $L$  mezi konkrétním uzlem  $i$  a všemi ostatními  $j$ . Vyjadřuje blízkost ke středu, přičemž propojenost a zprostředkovatelnost nejsou důležité [68].

**Closeness** je popsána vztahem

$$C_c(i) = \left[ \sum_{j=1}^N L(i, j) \right]^{-1} \quad (3.3)$$

Posledním zde zmíněným využívaným parametrem centrality je takzvaná *eigenvector centralita*. Říká, jak středový je uzel v závislosti na centrálnosti jeho sousedů – využívá se termínu **Bonacichova výkonová centrálnost** [2]:

$$c_i(\beta) = \sum_j (\alpha + \beta c_j) \mathbf{A}_{ji} \quad (3.4)$$

kde  $\alpha$  je normalizační konstanta,  $\beta$  určuje důležitost centrality sousedů,  $\mathbf{A}$  je matice sousednosti (z anglického *adjacency matrix*), která může být váhována. Malé  $\beta$  se volí pro vysoký útlum – záleží jen na nejbližších sousedech, vysoké  $\beta$  naopak upřednostňuje důležitost celé struktury sítě (přátelé přátel, . . .). Je-li  $\beta = 0$ , mluví se o jednoduchém stupni centrality, je-li  $\beta < 0$ , uzly mají větší centralitu, když jsou hranami spojeny s méně centrálními uzly; je-li  $\beta > 0$ , uzel má větší centralitu, když má hrany k centrálnějším uzlům [68]. Jedná o iterativní výpočet, který lze počítat například pomocí algoritmu *power iteration* [2].

V grafu se také hledají komunity (podsítě, moduly – zjišťuje se modularita [56]) a topologické motivy (tj. často opakované lokální struktury), určuje se mezilehlost shluků (*betweenness clustering*), hledají se překryvy subgrafů. Důležitým parametrem

je shlukovací koeficient (*clustering coefficient*) určený rovnicí 3.5 z [29]

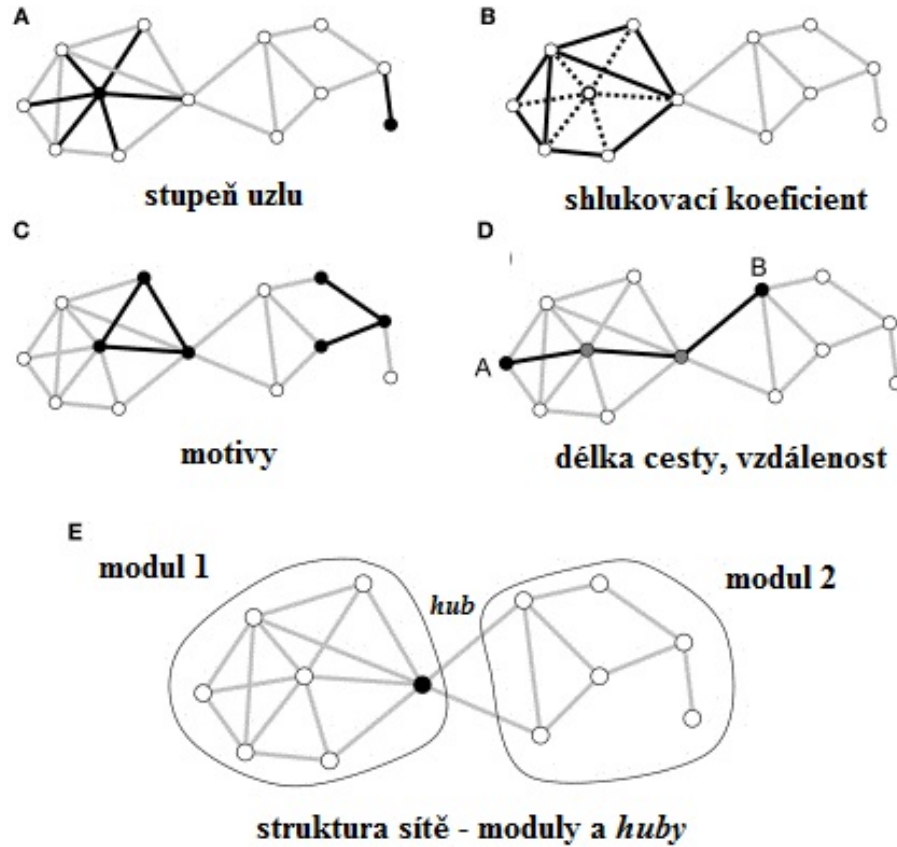
$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i \quad (3.5)$$

přičemž  $N$  je počet uzlů,  $i$  je vybraný uzel a  $c_i$  je jeho lokální shlukovací koeficient – definovaný pro stupeň uzlu  $dg_i \geq 2$  a vztahy mezi uzly  $a_{i,j}$  získané z matice sousednosti – určený vztahem 3.6

$$c_i = \frac{\sum_{j,l} a_{i,j} a_{j,l} a_{l,i}}{dg_i(dg_i - 1)} \quad (3.6)$$

Globální shlukový koeficient je tedy založen na trojúhelnících propojených uzlů a dává informaci o míře shlukování v celé síti.

Různé typy metrik určovaných na grafech znázorňuje obrázek 3.2.



Obr. 3.2: Ukázky hodnocených metrik – A) stupeň uzlu, B) shlukovací koeficient, C) motivy, D) délka cesty a vzdálenost, E) modulární struktura, *huby* [62].

### 3.3 Aplikace na neurální data

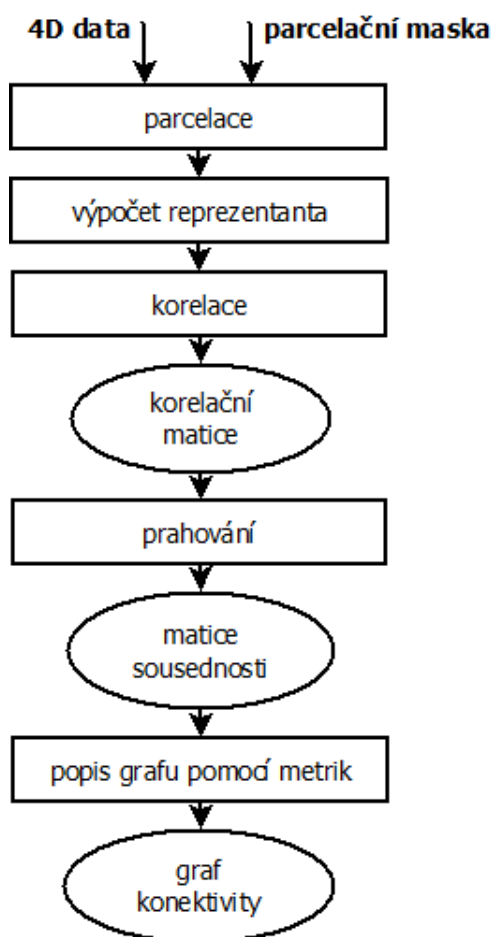
Je známo, že neurální konektivita obsahuje nenáhodné vazby [62] a lze ji topologicky řadit mezi *scale-free* a *small world* sítě (viz [2, 8, 55, 17]). Avšak dle [29] je nutné vzít na zřetel, že i náhodný korelační graf má často vlastnost malého světa – *small world* sítě. Při interpretaci je tedy lepší porovnávat topologie sítí zdravých a nemocných jedinců, než vyvozovat závěry o topologii z jediné sítě. Vliv onemocnění na změnu struktury sítí popisuje [38, 46] – je známo, že psychické poruchy mají vliv na konektivitu, u schizofrenie jsou často napadeny právě *huby*, což zapříčiňuje rozpad sítě. Sestrojený graf lze následně srovnávat s náhodnou sítí, určovat rozdíly mezi jedinci a skupinami, případně porovnat sítě vytvořené různými zobrazovacími modalitami. Se srovnáními sítí souvisí nutnost správně stanovit korespondující vrcholy.

Sítě funkční konektivity obsahují výrazně vyšší počet hran než graf reprezentující anatomickou konektivitu, vědci se současně snaží popsat vztah těchto dvou sítí a objasnit tak skutečnou podstatu funkční konektivity (která, jak bylo popsáno v 2, je čistě pravděpodobnostním jevem). Podobnost těchto sítí popisuje například [47]. Shrnujícím článkem zkoumání mozkové konektivity s využitím grafových algoritmů je [43] z roku 2012, který zdůrazňuje přínos využití multimodálního zobrazování pro lepší analýzu dat.

## 4 OD PARCELACE PO MATICI SOUSEDNOSTI

Práce využívá poznatků metod funkční konektivity, které jsou popsány v řešení v sekci 2.1. Je navržen program, který na základě anatomických atlasů vytyčí zájmové oblasti a v každé oblasti určí reprezentativní signál, poté je spočtena závislost mezi reprezentativními signály. Jako přídatek je do práce zahrnuto grafické znázornění grafu konektivity a výpočet zvolených metrik teorie grafů, které umožní snadno popsat rozsáhlý graf matice konektivity (viz 3). Obecný postup znázorňuje blokové schéma 4.1.

Základním cílem této práce je tvorba matice konektivity. Tato kapitola detailně popisuje jednotlivé kroky vykonávané k dosažení cíle.



Obr. 4.1: Základní blokové schéma navrženého softwaru, elipsy značí výstupy, boxy operace.

## 4.1 Parcelace

Pro tvorbu sítě je zapotřebí mít vybrány oblasti, které posléze budou reprezentovány jako uzly grafu. Tyto oblasti mohou být vybrány v základě dvěma způsoby:

- výběr oblastí metodou korelace mezi všemi voxely: samotná prahovaná korelace určí hledané oblasti, žádné expertní znalosti nejsou nutné – viz následující text.
- výběr oblastí na základě parcelace; tato metoda je dále rozvinuta v části 4.1.2.

### 4.1.1 Vyhledávání „clusterů“ pomocí korelací

Tato metoda se neřadí do metod funkční konektivity, přesto je v práci uvedena jako možná srovnávací, která využívá jiný způsob parcelace než je navržen touto prací. Jedná se o počítání korelací každého voxelu s každým – voxely jsou postupně uvažovány jako *seed*, pro který jsou určovány korelace s ostatními voxely. Výsledky jsou prahovány, výsledná mapa konektivity však představuje pouze síť vztahující se k danému *seedu*. Proto je třeba počítat korelace i mezi všemi páry voxelů [71, 14]. Ke shlukování voxelů se nejčastěji používá teorie grafů (viz [14]).

### 4.1.2 Parcelace pomocí atlasů

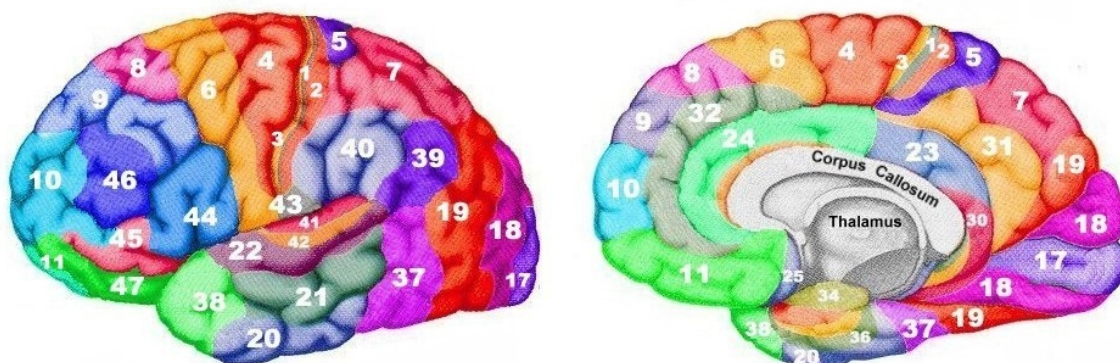
Parcelace již vyžaduje konkrétní představu uživatele o tom, co chce zjišťovat. Tato práce bude umožňovat parcelaci podle anatomických atlasů, dalším rozšířením je parcelace podle libovolné masky, kterou si uživatel sám dle svých požadavků definuje. Výběr oblastí z anatomického atlasu v sobě již od počátku zahrnuje chybu, jelikož oblasti v atlasech byly stanoveny pouze statisticky, odpovídají normalizovanému mozku, pro konkrétní osoby tedy nemusí zcela odpovídat skutečnému rozložení. Dle [61] je naprosto zásadní výběr správných oblastí, ze kterých se určují reprezentativní signály. Nevhodně zvolené oblasti nerespektující funkční segregaci vedou k mylným závěrům, [61] doporučuje velkou obezřetnost při výběru oblastí pomocí anatomických atlasů.

Tato práce využívá možnosti výběru ze třech standardních anatomických atlasů – AAL atlas, parcelace dle Brodmannových oblastí a parcelace na gyry. AAL atlas rozděluje mozek na 45 oblastí v každé hemisféře, respektuje hranice sulků (určené hlubokými zbrázděními povrchu mozku) [65]. Celkem tedy tento atlas určuje 90 oblastí, s mozečkem celkem 116 – tato práce však oblasti mozečku nevyužívá. Anatomické pojmenování oblastí je sepsáno v přílohách – viz A.1.

Další možností je parcelace dle Brodmannových areí – buňky v oblasti se vyznačují podobnou cytoarchitektonickou organizací a jsou funkčně korelované [21]. Práce využívá rozdělení do 47 Brodmannových areí vyskytujících se v obou hemisférách, celkem popisuje tedy 94 oblastí. Uspořádání areí ukazuje obrázek 4.2.



Jeden z možných používaných popisů Brodmannových oblastí shrnuje tabulka B.1, převzata z [11].



Obr. 4.2: Brodmannovy oblasti (převzato z [11]).

Poslední parcelační maskou, kterou tato práce využívá, je maska oblastí určených záhyby a zvrásněními povrchu mozku – gyry. Anatomický popis masky ukazuje tabulka C.1, přičemž maska zahrnuje celkem 55 odlišných oblastí, po rozdělení dle hemisfér je tedy dostupných 110 oblastí. Obrázek 4.3 porovnává prostřední řezy parcelační masky AAL atlasu (72. řez z celkových 181), rozdělení na Brodmannovy oblasti (72. řez ze 181) a na gyry (45. řez z 91). 12 vybraných řezů každé z těchto třech parcelačních metod lze nalézt v přílohách A.1, B.1, C.1.



Obr. 4.3: Srovnání prostředního řezu masky AAL atlasu, masky Brodmannových areí a masky dělení dle gyrů.

## 4.2 Reprezentativní signál oblasti

V každé oblasti je vybrán reprezentativní signál, který dále vstupuje do grafu místo všech voxelů oblasti. Tímto signálem bude první hlavní komponenta PCA počítaná z matice korelací vzniklé z voxelů v oblasti (rovnice 2.1). Souřadnice tohoto signálu jsou zvoleny experimentálně, jsou to souřadnice bodu oblasti, který leží nejdál od okraje dané oblasti. Jelikož není zaručena konvexnost útvaru, není vhodné jako reprezentativní volit průměrnou souřadnici. Testuje se také reprezentativní signál vzniklý jako průměr všech časových signálů voxelů dané oblasti.

V závěru zjišťování konektivity mezi oblastmi je již nutné pouze tyto reprezentativní vzorky použít jako uzly, sestavit graf a pomocí zvolené metriky určit vztahy mezi uzly, tj. přeneseně mezi oblastmi. Této problematice se věnuje kapitola 3.

## 4.3 Korelační matice

Výpočtem korelace mezi každými dvěma reprezentativními signály lze získat korelační matici. Klasickým je použití Pearsonova korelačního koeficientu, což je parametrický typ výpočtu korelací, tedy předpokládá normální (Gaussovsky rozložená) data.

Dle [30] však bylo rozhodnuto, že software představený touto prací bude zahrnovat také neparametrickou variantu výpočtu korelační matice, neboť data nejsou zcela gaussovská, takzvaný Spearmanův korelační koeficient.

### 4.3.1 Pearsonův korelační koeficient

Tato forma výpočtu korelačních koeficientů vychází z výpočtu kovariance mezi dvěma signály  $x$  a  $y$  dělené součinem jejich směrodatných odchylek [51],

$$r(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^n [(x_i - E(x))(y_i - E(y))]}{\sigma_x \sigma_y} \quad (4.1)$$

pro  $n$  odpovídající počtu vzorků signálu a  $E(x)$  střední hodnotě. Výsledkem je reálné číslo v intervalu  $< -1; 1 >$ , kde záporná hodnota značí negativní korelaci (antikorelaci), kladná hodnota naopak pozitivní korelaci. Jestliže  $r(x, y) = 1$ , potom lze říci, že signály jsou stejné, shodují se v každém vzorku, jestliže  $r(x, y) = -1$ , pak jsou si signály navzájem opačné.

### 4.3.2 Spearmanův korelační koeficient

Spearmanův korelační koeficient je neparametrická metoda, nevyžaduje data s Gaussovským rozdělením. Od své parametrické varianty se liší pouze tím, že hodnoty

vzorků přepočítává na pořadí, dále provádí stejný výpočet dle rovnice 4.1. Přepočet na pořadí se provádí seřazením vzorků signálu, určením pořadí, přičemž stejné hodnoty vzorků mají stejnou (průměrnou) hodnotu pořadí, a zpětným nahrazením hodnot vzorku signálu hodnotami pořadí [51].

Interpretace je podobná, hodnoty korelačního koeficientu opět náleží intervalu  $< -1; 1 >$ . Je však nutné nevysvětlit hodnotu  $r(x, y) = 1$  jako autokorelaci (nebo úplnou shodu signálů), protože převodem hodnot signálů na pořadí se tato informace ztrácí.

## 4.4 Prahování

Samotnou korelační matici lze již jako výstup z programu použít ke zkoumání konektivity jednou ze standardních metod, pro tvorbu grafu je však vhodné ji prahovat, aby nízké hodnoty korelace a negativní korelace nepřidávaly do grafu málo významné nebo nežádané (v případě negativní korelace) větve. Určit přesnou hodnotu prahu je problematické a stále otázkou zkoumání [55], proto tato práce nabízí uživateli několik možností.

Zároveň s výpočtem korelační matice lze stanovit, které korelace jsou statisticky významné (na dané hladině významnosti). Tohoto je využito pro výpočet **doporučené prahové hodnoty**. Jelikož se však jedná o mnohonásobné porovnávání, je tato hodnota korigována s využitím Bonferroniho korekce. Ta upravuje výsledek dle počtu proměnných, podobně jako při statistické detekci aktivace zmíněné v části 1.2.5. Touto metodou určená doporučená prahová hodnota  $p$  je prahem pro **absolutní prahování**, tedy pro  $r(i) < p : r(i) = 0$ , je-li  $r(i) \geq p$ , pak tato hodnota zůstává nezměněna. Dalším logickým rozšířením je **binární absolutní prahování**, kdy hodnoty nad prahem jsou nastaveny na jedničku. Software také nabízí takzvané **proporcionální prahování**, kdy hodnota  $p$  neříká nic o skutečné výši prahu, ale definuje procento hodnot, které se nahradí nulou, zbytek je zachován. I k této variantě existuje **binární verze**, tedy zbytek (tj.  $(1 - p) \times 100\%$ ) je nahrazen hodnotou 1. Doporučený práh není směrodatný, uživatel sám si může zvolit svou vlastní prahovou hodnotu. Software je také pro různé prahové hodnoty testován. Rozdíly mezi typy prahování na příkladu ukazuje tabulka 4.1.

## 4.5 Matice sousednosti

Prahováním korelační matice vzniká takzvaná *adjacency matrix*, matice sousednosti. Matice sousednosti je hlavním výstupem této práce, slouží jako hlavní vstup do algoritmů teorie grafů, jímž je věnována kapitola 3. Funkční konektivita na daných

Tab. 4.1: Ukázka typů prahování na příkladě pro  $p = 0,5$ .

<b>Korelační matice:</b> $r = \begin{pmatrix} 0,1 & 0,6 & 0,4 & 0,9 \\ 0,8 & 0,7 & 0,8 & 0,5 \\ 0,8 & 0,6 & 0,5 & 0,5 \\ 0,9 & 0,7 & 0,6 & 0,3 \end{pmatrix}$	
<b>Absolutní prahování</b> $r = \begin{pmatrix} 0 & 0,6 & 0 & 0,9 \\ 0,8 & 0,7 & 0,8 & 0,5 \\ 0,8 & 0,6 & 0,5 & 0,5 \\ 0,9 & 0,7 & 0,6 & 0 \end{pmatrix}$	<b>Binární absolutní prahování</b> $r = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
<b>Proporcionální prahování</b> $r = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0,9 \\ 0,8 & 0,7 & 0,8 & 0 \\ 0,8 & 0 & 0 & 0 \\ 0,9 & 0,7 & 0,6 & 0 \end{pmatrix}$	<b>Binární proporcionální prahování</b> $r = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix}$

datech je tedy vyjádřena právě jednou korelační maticí, vhodným prahováním je přepočtena matice sousednosti. Pro výpočet korelační matice lze využít různých parcelačních masek, různých typů výpočtu reprezentanta každé parcelační oblasti, samotnou korelační matici lze také spočítat různými způsoby, které berou v potaz charakter (tj. normalitu) dat.

## 5 KONCEPCE PROGRAMU

V rámci diplomové práce je vytvořen software pro automatickou extrakci dat k analýze funkční konektivity využívající principů teorie grafů. Podstatnými prvky programu jsou:

- načtení dat
- výběr parcelační metody
- volba typu výpočtu reprezentanta
- výběr typu korelačního koeficientu
- výpočet korelační matice
- typ prahování a výpočet matice sousednosti
- uložení dat
- výběr metrik popisu grafu, tvorba grafu
- vizualizace grafu

Program umožňuje práci v grafickém rozhraní, ale také pomocí dávkového módu pro zpracování několika datových sad při jednom spuštění. Jednotlivé podkapitoly představují dílčí úlohy realizace programu, souhrnný popis všech funkcí je uveden v příloze E.4, uživatelský manuál v příloze E.

### 5.1 Spuštění programu, výběr režimu

Koncepce softwaru umožňuje uživateli vybrat si ze dvou základních možností spuštění programu – pomocí grafického rozhraní a přes dávkový mód, přičemž grafické rozhraní má dvě verze – úplnou a částečnou, která umožní provádět pouze kroky následující po výpočtu korelační matice.

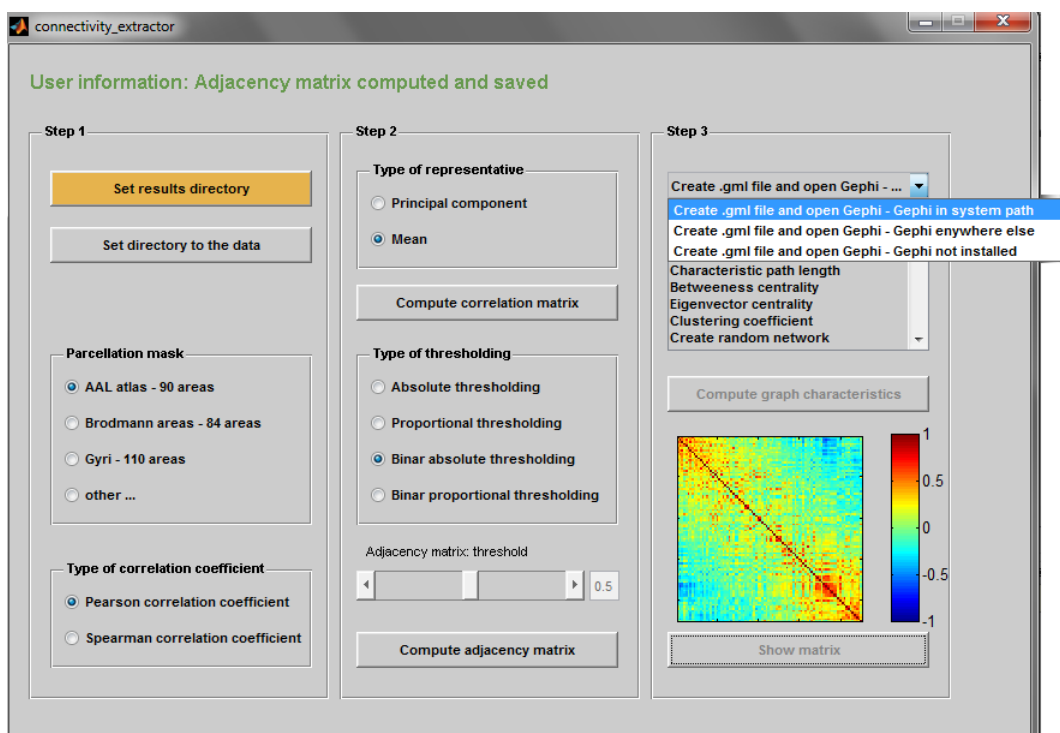
#### 5.1.1 Uživatelské rozhraní

##### Verze 1

Tato verze umožní vyzkoušení všech možností softwaru. Grafickým rozhraním je uživatel provázen informační řádkou v horní části a postupnou aktivací jednotlivých možností a tlačítek. Ve finální fázi může vypadat toto rozhraní jako na obrázku 5.1. Grafické rozhraní bylo vytvořeno na základě softwaru [20].

##### Verze 2

Druhá možnost spustí uživatelské rozhraní E.1, které předpokládá, že uživatel má již korelační matici spočtenou a uloženou. Nastavením cesty k této matici lze poté upravovat typy prahování a hodnoty prahů pro dosažení nejvhodnějšího počtu hran v grafu. Tato možnost je do softwaru zařazena, protože výpočet korelační matice je časově nejnáročnější a zbytečný opakovat, pokud je záměrem práce uživatele pouze



Obr. 5.1: Ukázka grafického rozhraní.

zobrazit graf k matici získané dříve pomocí tohoto programu (nebo vůbec matici počítat, pokud je získána jinými metodami).

### 5.1.2 Dávkový mód

Práce v GUI je zdoluhavá a pro hromadnou analýzu těžko použitelná. Proto software zahrnuje také práci v dávkovém módu, kde program načítá konfigurační soubor, který obsahuje všechny potřebné parametry. Názorný příklad podoby konfiguračního souboru je ukázán v příloze F.

## 5.2 Načtení dat

Vstupem do programu jsou soubory funkčních dat – je využít takzvaný NIfTI<sup>1</sup>formát. Ten existuje ve dvou formách – *single-file* s příponou *.nii*, nebo *dual-file* (2 soubory s příponami *.hdr* a *.img*). Jedná se o datový formát pro ukládání medicínských obrazových dat, nejčastěji využívaným v magnetické a funkční magnetické rezonanci. Matice uložená v NIfTI formátu se v MATLABu načítá příkazem

<sup>1</sup>z anglického Neuroimaging Informatics Technology Initiative

`a = spm_vol('adresa obrázku.nii')`, ve výstupní proměnné typu struktura je mimo jiné uložen název souboru, dimenze (počet naměřených voxelů v jednotlivých směrech v pořadí os  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ), transformační matice vzniklá při předzpracování a popis dat. Samotnou matici hodnot lze ze struktury `a` získat příkazem `spm_read_vols(a)` [60, 12]. Oba příkazy využívají funkcí SPM [4].

### Akvizice dat

Software předpokládá předzpracovaná, případně filtrovaná data. Testování je řešeno na datech z 1,5 T Siemens Symphony skeneru, z každé *session* bylo získáno 300 funkčních skenů pomocí GE EPI sekvence:  $TR = 3\text{ ms}$ ,  $TE = 40\text{ ms}$ ,  $FOV = 220\text{ mm}$ , flip angle =  $90^\circ$ , rozlišení ve vrstvě  $64 \times 64\text{ px}$ , tloušťka řezu  $3,5\text{ mm}$ , 32 transversálních řezů na sken. Data byla poté normalizována na voxely o rozměrech  $3 \times 3 \times 3\text{ mm}$  [54].

Převáděno do počítačové praxe, vstupem do programu je 300 NIfTI souborů v duální formě (`.img`, `.hdr`), každý soubor představuje 3D matici o rozměru  $53 \times 63 \times 46\text{ vx}$ . Data byla dále filtrována s využitím obecného lineárního modelu (blíže popsán v 1.2.5), ve kterém jsou jako regresory krom jiných použity globální signál, signál z komor a bílé hmoty (reprezentativní signály získány ze 4 pozic v mozku). Dle [70] je velmi výhodné z dat filtrovat právě globální signál, protože jeho odstraněním se zvýší specifita pozitivních korelací. Filtrace však zanáší do dat falešné antikorelace. Příklad slícování funkčních snímků s parcelační maskou je zobrazen v příloze D.1.

## 5.3 Parcelace

Parcelace pomocí anatomických atlasů používá softwarového toolboxu WFU Pick Atlas [45] a aplikace MRICro. PickAtlas obsahuje zvířecí atlasy a atlasy oblastí lidského mozku standardizovaného do Talairachova prostoru. PickAtlas rozděluje mozek dle lobů, hemisfér, gyrů, Brodmannových oblastí, atd. Pro návaznost tvorby grafu práce zahrnuje databázi dělení dle gyrů (viz C.1). MRICro obsahuje AAL anatomický atlas a atlas Brodmannových areí. Využívá rozdělení do 49 Brodmannových areí vyskytujících se v obou hemisférách, z nichž oblasti 12, 13, 14, 15, 16, 31 a 33 neobsahují žádný voxel, celkem popisuje tedy 82 oblastí. Masky obsahuje všechny Brodmannovy oblasti uložené do NIfTI souboru o rozlišení  $181 \times 217 \times 181$ .

Software představený touto prací obsahuje proceduru, která parcelační masky připraví. Před samotným spuštěním programu je zapotřebí upravit masku a uložit informace o reprezentativních souřadnicích oblastí. Výpočet těchto souřadnic nelze provádět nalezením průměrné hodnoty  $x$ ,  $y$  a  $z$  ze souřadnic voxelů příslušejících dané oblasti, protože v případě nekonvexní oblasti by tato souřadnice nenáležela oblasti. Proto jsou souřadnice počítány pomocí funkce `bw_dist`. Ta najde voxely

oblasti, jež se nacházejí nejdále od okraje oblasti. Z nich je vybrán střední voxel – ten je poté prohlášen za reprezentativní voxel oblasti.

Řešena je také situace „prázdných“ oblastí, tj. oblastí, které neobsahují žádný voxel. Je to teoretické opatření pro špatně navrženou masku, nebo pro masku Brodmannových areí (BA). Jak je známo, ne všechny BA lze nalézt u člověka, proto jsou některé prázdné. Pro jednodušší práci s maticemi se však tyto prázdné oblasti nachází a odstraňují se. Pro zpětné určení oblasti je vytvořen transformační soubor, který dokáže zpětně přiřadit signály k původním číslům oblastí.

Samotná parcelace řeší úlohu lícování 3D matic o různých rozměrech. Maska velká  $181 \times 217 \times 181$  vx obsahuje přes 7 miliónů voxelů, jejichž zpracování je časově náročné. Matice funkčních dat, která je menší, je proto převedena do MNI prostoru a dále do „voxelového“ prostoru masky. V něm jsou vyhledány všechny voxely masky, které obsahují nějaká funkční data. Výsledkem jsou oblasti o dvou stech voxelech stejně jako oblasti o stopadesáti tisíci voxelech dle velikosti dané oblasti. Program obsahuje předpřipravené mezivýstupy, jež lze za splnění jistých podmínek (viz manuál E) použít a výpočet tak urychlit.

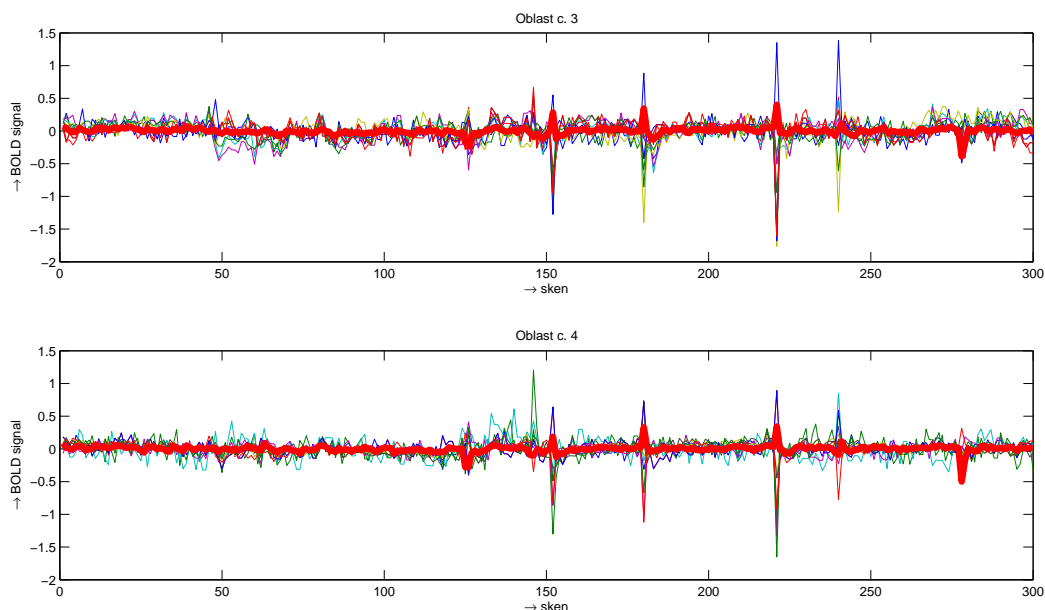
## 5.4 Korelační matice, matice sousednosti

Jakmile jsou data parcelovaná, uživatel je vybídnut k několika výběrům vedoucích k výpočtu korelační matice. Následující odstavce popisují tyto možnosti včetně přechodu od výpočtu korelační matice přes prahování k matici sousednosti. Jako první jsou však data normalizována na střední hodnotu rovnou nule a jednotkový rozptyl, také je z nich odstraněn lineární trend.

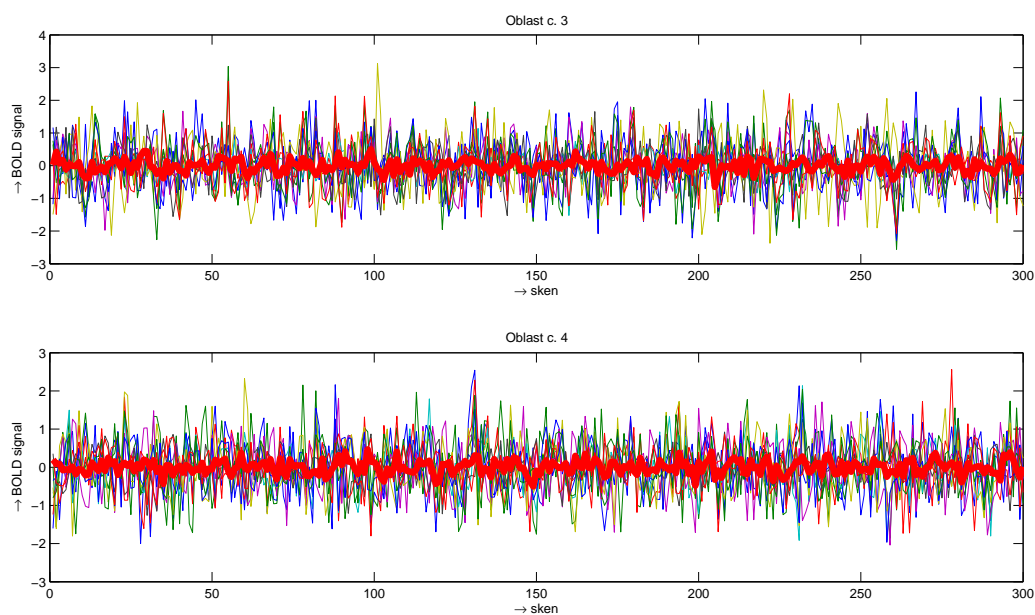
### 5.4.1 Reprezentant, korelační koeficient

Jak bylo teoreticky nastíněno v kapitole 4, po uživateli je vyžadováno vybrat typ výpočtu reprezentanta a korelačního koeficientu. V případě výpočtu pomocí 1. PCA komponenty je zohledněn výběr korelačního koeficientu – jestliže uživatel vyžaduje neparametrický výpočet korelační matice, je také neparametricky určena korelační matice vstupující do PCA. Software využívá výpočtu první hlavní komponenty pomocí příkazů funkce `spm_regions.m` [4]. Obrázky 5.2, 5.3, 5.4 názorně ukazují, jak volba typu reprezentanta ovlivňuje podobu reprezentativního signálu. Grafy obsahují náhodně vybraných 10 průběhů z dané oblasti, přes které je překreslen reprezentativní signál. Obrázek 5.4 srovnává obě použité metody, poslední obrázek 5.5 ukazuje, proč je nutné odstranit ze signálů drift – ukazuje tedy signály bez odečtení trendu a to, že vypočtený reprezentant neodpovídá odchylkám v signálech, ale monitoruje pouze trend.





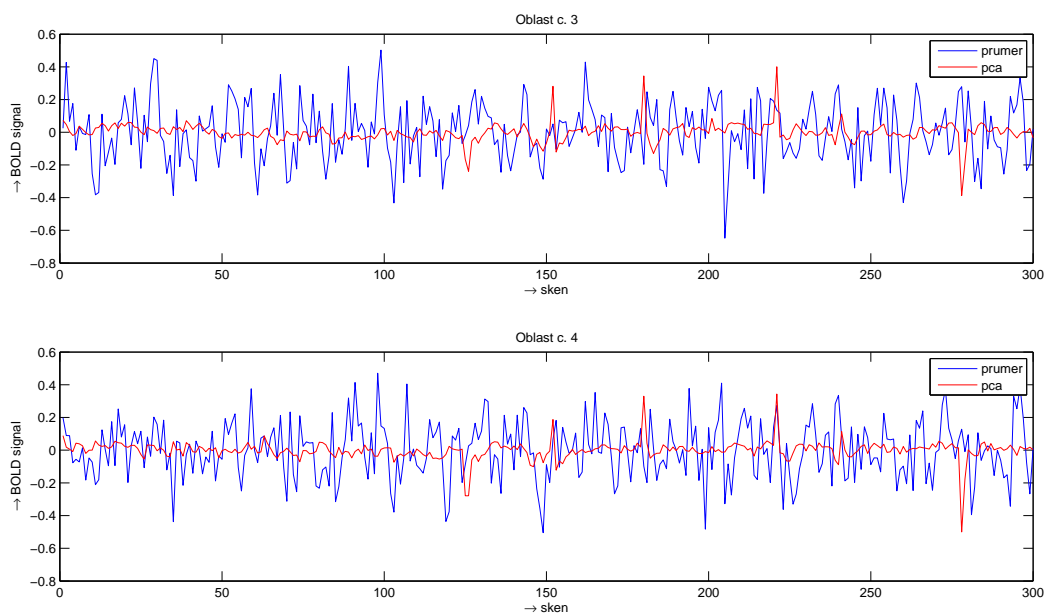
Obr. 5.2: Průběhy signálů z oblasti, reprezentativní signál určený jako první PCA komponenta.



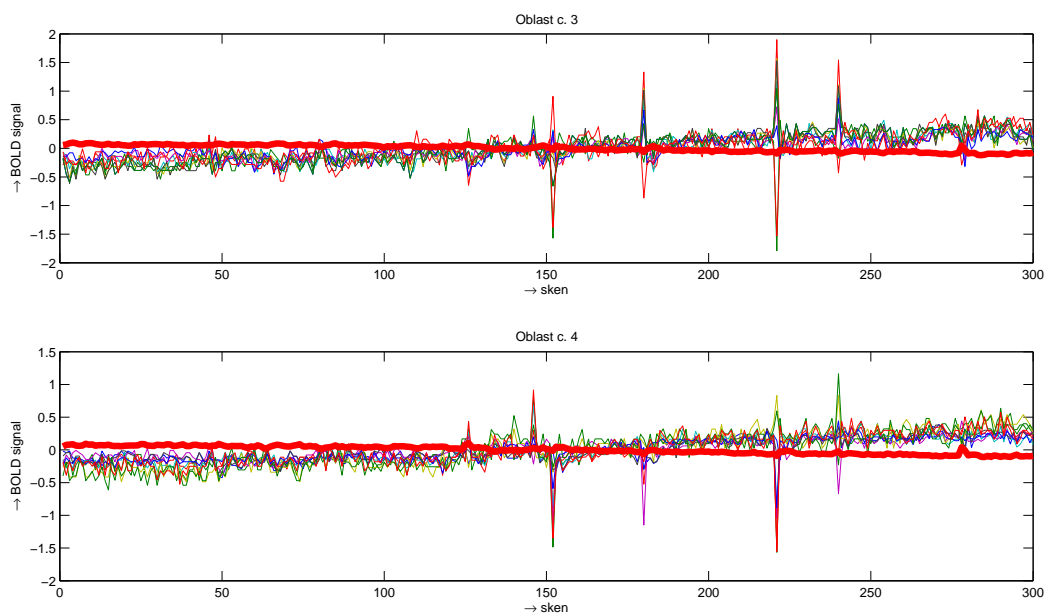
Obr. 5.3: Průběhy signálů z oblasti, reprezentativní signál určený jako průměr.

## 5.4.2 Korelační matice

Výpočet korelační matice využívá vzorce 4.1 implementovaného v MATLABu jako funkce `corrcoef(x)`. Získávají jsou korelační koeficienty a  $p$  hodnota značící statistickou významnost na daném prahu. Práh je určen na 0,05, s Bonferroniho korekcí na

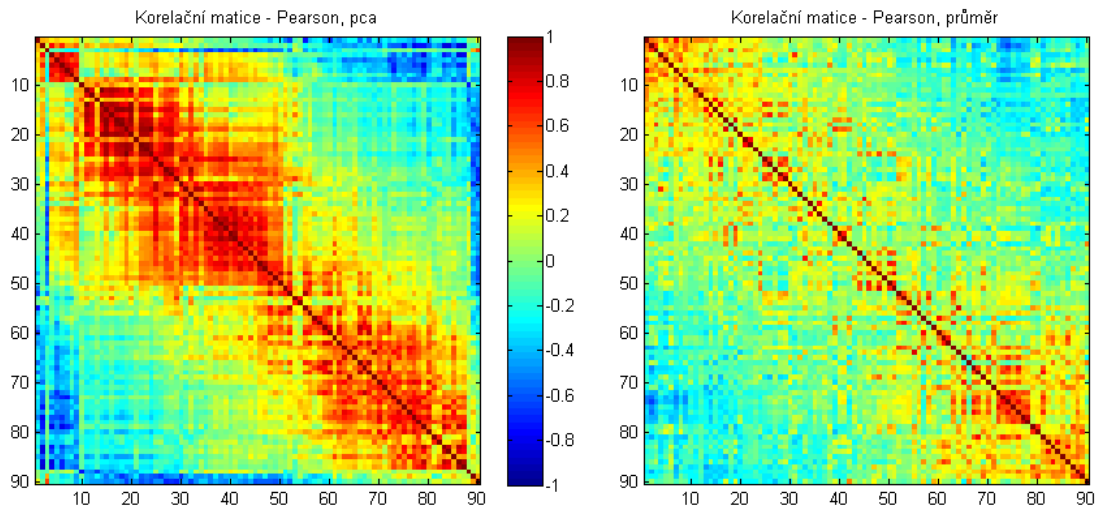


Obr. 5.4: Srovnání reprezentativního signálu určeného oběma metodami.



Obr. 5.5: Průběhy signálů z oblasti před odstraněním trendu, reprezentativní signál těchto neupravených signálů.

$\frac{0.05}{\text{počet oblastí}}$ . K dispozici je dle výběru i neparametrická metoda výpočtu, výsledkem je čtvercová matice o počtu řádků (a sloupců) rovném počtu oblastí zvolené parcelační masky. Pro vykreslení je vhodné matici přeskládat tak, aby významné korelace ležely poblíž hlavní diagonály, jak je ukázáno na obrázku 5.6.



Obr. 5.6: Přeskládaná korelační matice – výpočet pomocí Pearsonova korelačního koeficientu a A) 1. PCA komponenty, B) průměru jako reprezentativní signál.

### 5.4.3 Prahování, matice sousednosti

Prahování korelační matice k dosažení matice sousednosti bylo ukázáno na příkladu 4.1, tato práce pro prahování využívá funkci *Brain Connectivity Toolbox* (BCT) představeném v práci [55]. BCT je sada funkcí v MATLABu pro práci s grafy. Krom výpočtů různých metrik a topologií tato sada obsahuje také funkce pro absolutní a proporcionální prahování. Ty byly pro tuto práci ještě rozšířeny o binární alternativy. Práce se zaměřuje na prahování různými prahy a snaží se najít optimální práh. Výsledky jsou diskutovány v kapitole 6.

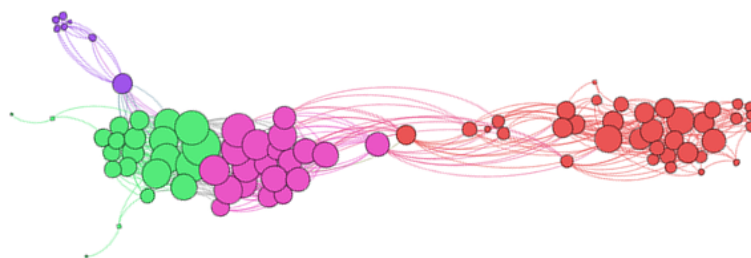
## 5.5 Popis grafu, vizualizace výsledku

Vypočtenou matici sousednosti lze nazvat grafem a popsat ji pomocí metrik. Uživatel si může vybrat, pomocí kterých metrik graf chce popsat, může také vytvořit náhodnou síť, se kterou lze následně zkoumanou síť srovnávat. Problematické je hodnocení váhovaných sítí, návrhy na řešení předkládá [56], který tímto rozšiřuje knihovnu funkcí nástroje *Brain Connectivity Toolbox* [55]. Práce využívá některých z funkcí BCT, popisované metriky byly zmíněny již v kapitole 3 a záleží pouze na uživateli, které metriky bude chtít spočítat.

### 5.5.1 Verze Gephi

Základní vizualizace sítě využívá volně dostupného programu Gephi [5], který obsahuje nástroje pro výpočty metrik a práci s grafem. Vstupem do něj je matice soused-

nosti ve formátu `.gml` – má podobnou strukturu jako XML soubor, příklad je zobrazen v příloze H. Jedním z možných grafů, které lze v Gephi sestavit, je ukázán na obrázku 5.7, výsledky se dále zabývá kapitola 6, postup pro práci v Gephi je sepsán v příloze E.5. Hlavní nevýhodou vizualizace grafů v tomto nástroji je v případě neurověd nemožnost zasadit graf do prostoru, tedy přidělit uzlům souřadnice.

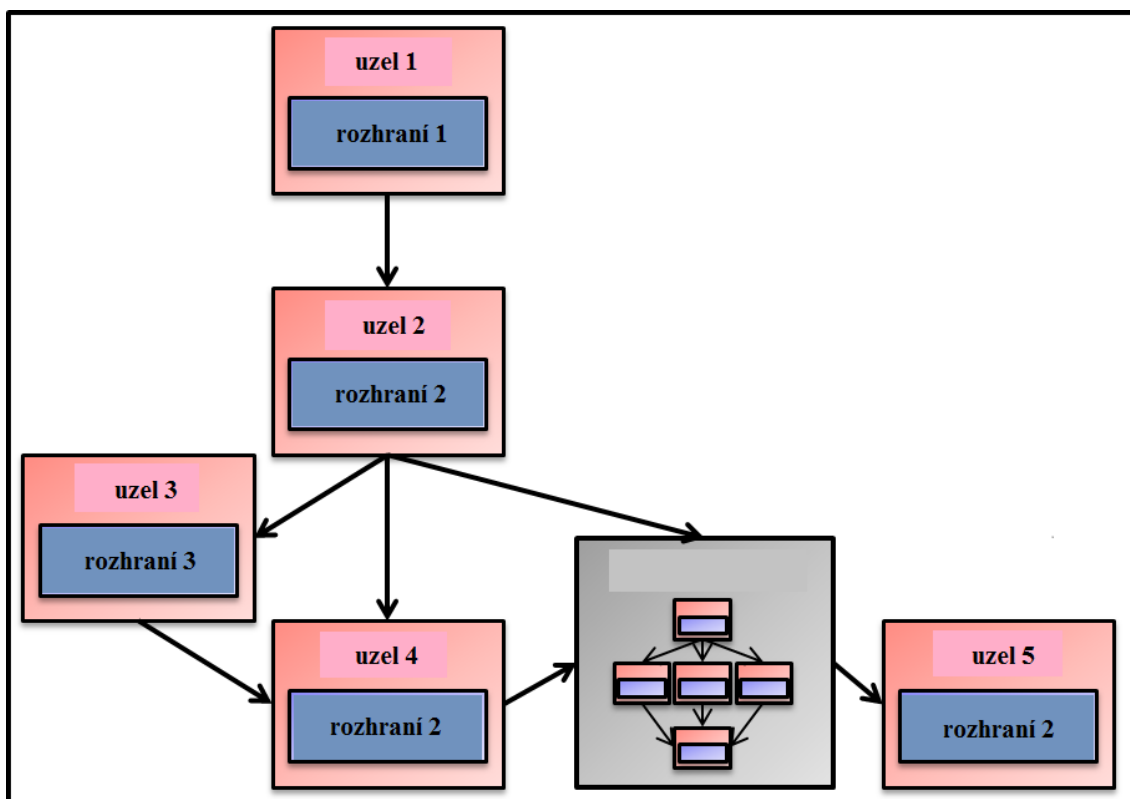


Obr. 5.7: Graf konektivity pro AAL atlas, Pearsonův korelační koeficient, 1. PCA komponentu jako reprezentanta, práh = 0,5, barevně odlišené moduly.

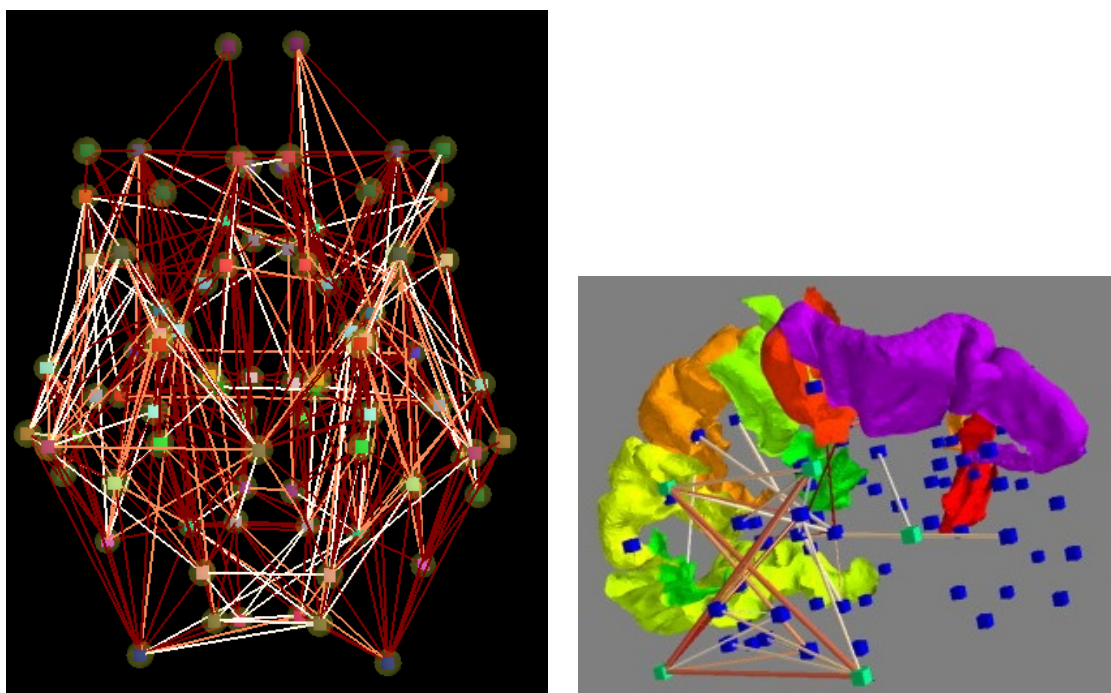
### 5.5.2 Verze Connectome Viewer

Zobrazení grafu v prostoru mozku, které neumožňuje Gephi, lze úspěšně provést systémem Connectome Viewer – na Pythonu založeném nástroji pro analýzu a vizualizaci komplexních neurálních sítí [22]. Navržená práce tento vizualizační software používá jen okrajově, a to s využitím nástroje vytvořeném na Fakultě informatiky MU. Nevýhodou Connectome Vieweru je totiž jeho funkčnost pouze s operačním systémem Linux a specifickým vstupním formátem dat – `cff`, *connectome file format*. Ten obsahuje několik prvků: segmentovaný povrch mozku, matici šedé kůry, masky oblastí, matici sousednosti, pozice vrcholů grafu, vypočtené metriky a další. Pro interpretaci výsledků je tato vizualizace velmi výhodná, práce však nemá takový rozsah, aby pojmula detailnější využití Connectome Vieweru.

Nástroj FI MU `.cff` formát vytváří s využitím *Nypipe* [25]. *Nypipe* je nástroj, který spojuje dílčí programy, funkce či soubory, jejichž vstupy a výstupy jsou heterogenní stejně jako programovací prostředí, ve kterém byly vytvořeny. Projekt *Nypipe* poskytuje jednotné rozhraní a spojuje jednoduše nespojitelné části, umožňuje také paralelní zpracování a opakované výpočty s různými vstupy. Průběh zpracování ukazuje obrázek 5.8 převzatý z manuálu *Nypipe* [50]. Předpokládané grafické výstupy z Connectome Vieweru jsou ukázány na obrázku 5.9.



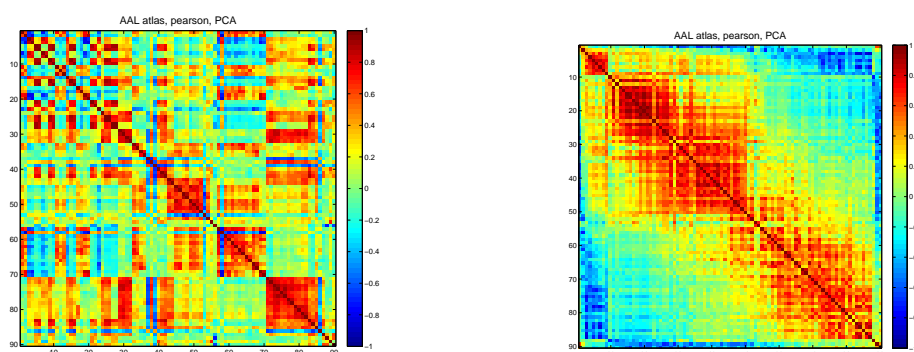
Obr. 5.8: Ukázka pracovního prostředí a funkčnosti nástroje Nipype.



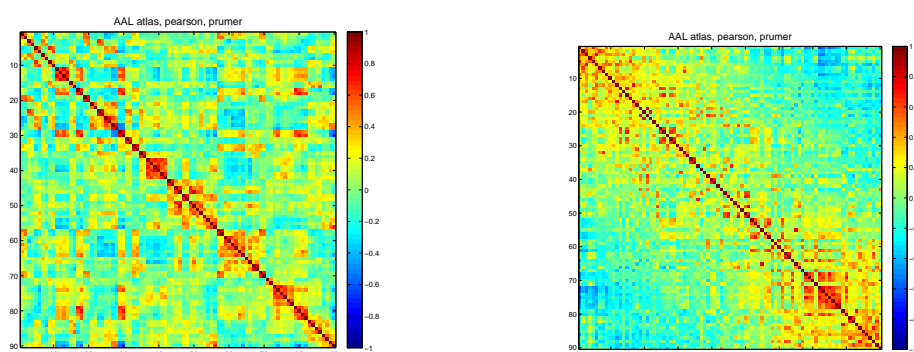
Obr. 5.9: Předpokládané výstupy funkční sítě vizualizované v nástroji Connectome Viewer [22].

## 6 TESTOVÁNÍ SOFTWARE, VÝSLEDKY

Práce pracuje s daty nasnímanými ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně, převážně jsou použita data od zdravých jedinců. Navržený software pomocí zvolených vstupů a parametrů počítá korelační matici; většina výsledků pochází z dat jednoho jedince. Pro tohoto jedince byly spočteny korelační matice s využitím 3 typů atlasů, pro každý atlas byly využity oba korelační koeficienty a oba typy výpočtu reprezentativního signálu. Vykreslené korelační matice po parcelaci AAL atlasem ukazují obrázky 6.1, 6.2, 6.3 a 6.4. Obrázky I.1 až I.4 vykreslují korelační matice po parcelaci dle Brodmannových areí, matice po parcelaci dle gyrů jsou vykresleny na obrázcích I.5 až I.8. Každý obrázek ukazuje dvě matice – vlevo matici původní, vpravo matici přeskádanou podle míry korelace.

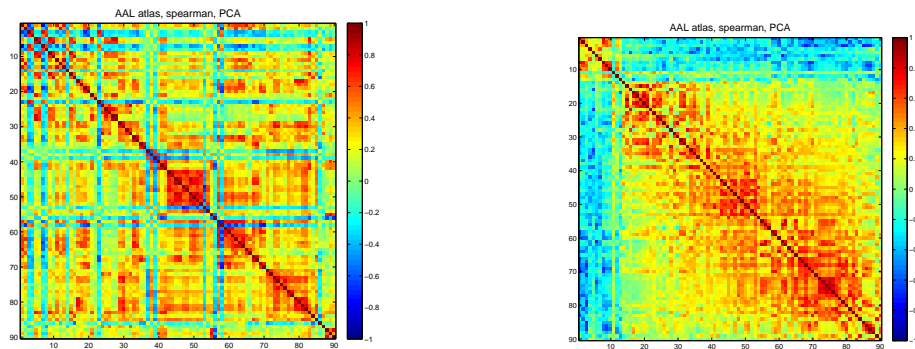


Obr. 6.1: AAL atlas, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA

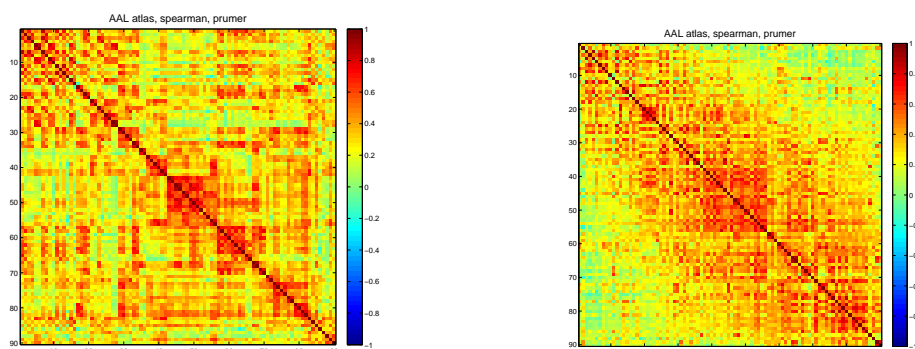


Obr. 6.2: AAL atlas, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr

Na pohled jsou patrné rozdíly mezi jednotlivými maticemi. Jak lze předpokládat z definic parametrické a neparametrické varianty korelačních koeficientů, Spearmanův koeficient je méně specifický, stírá výrazné rozdíly v datech, korelační matice



Obr. 6.3: AAL atlas, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA



Obr. 6.4: AAL atlas, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr

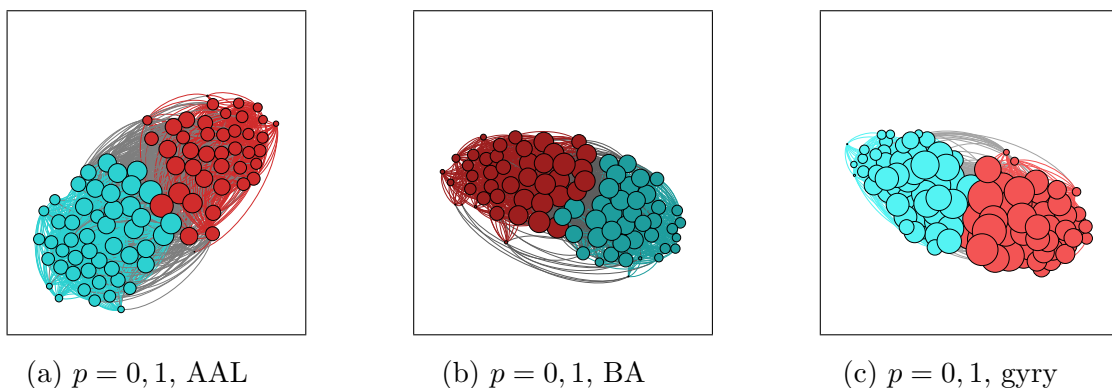
tedy vykazuje vyšší procento výrazně pozitivních korelací. Typ reprezentativního signálu je také rozhodující – signál první hlavní komponenty je citlivější, dokáže lépe vystihovat výchyly v datech a odlišit je oproti šumu.

Co se týče porovnávání různých atlasů k parcelaci, i tady lze pozorovat rozdíly v korelační matici. Z vizuálního porovnání není možno rozhodnout, která parcelační maska je lepší, toto se posuzuje až statistickým zpracováním, které není součástí této práce. Dle [66] by se však mělo dojít k závěru, že použitím jiného atlasu se mění topologie sítě. To lze kvantitativně porovnat t-testem (korigovaným na mnohonásobné porovnávání) mezi jednotlivými parametry grafu – například mezi shlukovacími koeficienty, charakteristickou délkou cesty, lokální a globální efektivitou.

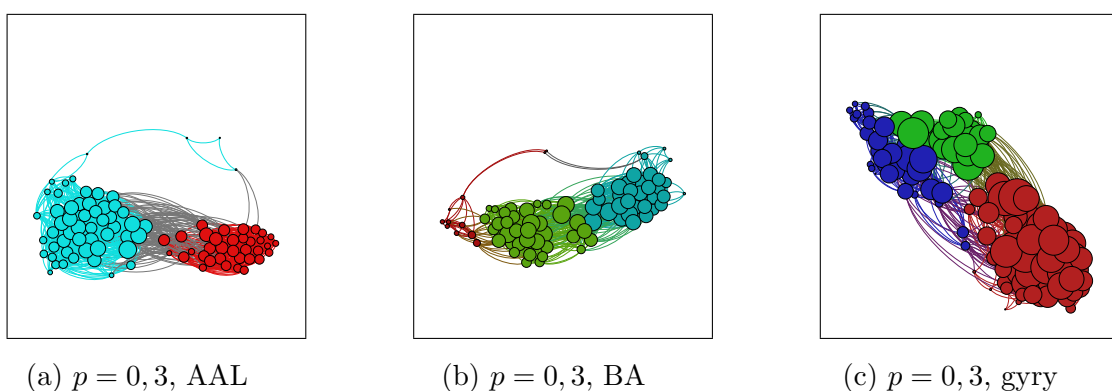
Pro porovnání atlasů s jiným počtem oblastí je vhodné porovnávat matice sousednosti, a tedy nutné správně zvolit práh, proto se v této práci zkoumá více prahů. [66] ukazuje výsledky podobného výzkumu, jakým se zabývá tato práce, a tvrdí, že výběr jakéhokoli atlasu zachová *small world* a *power law*<sup>1</sup> vlastnosti. Mění se však

<sup>1</sup>většina uzlů má malý stupeň, několik uzlů je velkého stupně – uzly s velkým stupněm mají tendenci svůj stupeň zvyšovat





Obr. 6.5: Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.



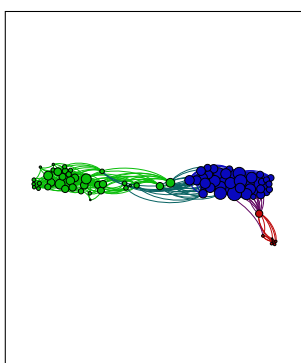
Obr. 6.6: Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.

globální a lokální topologické parametry (metriky) – meziatlasové rozdíly v  $C$  (shlukovací koeficient),  $L$  (charakteristická délka cesty) a  $E$  (efektivita) – takže výsledná síť je závislá na typu parcelace.

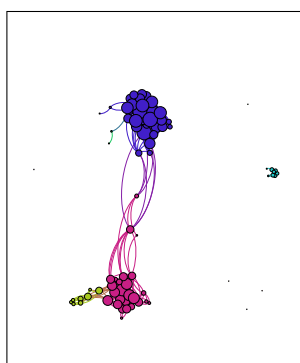
Statistické srovnávání výsledků je náplní dalších zkoumání, zde jsou pouze graficky ukázány důsledky volby prahu na tvar grafu – obrázky 6.5 až 6.9. Z obrázků je patrné, že výběr parcelační metody ovlivňuje výsledný počet a velikost shluků blízkých uzlů. Pro atlas AAL byly vypočteny také metriky popisující graf pro různé úrovně prahu, tyto výsledky ukazují tabulky I.1 až I.4 pro absolutní binární prahování, tabulka I.5 ukazuje výsledky pro binární proporcionální prahování.

Co se týče právě typů prahování, prozkoumány byly všechny čtyři varianty. U nebinárních variant lze hodnotit váhovaný stupeň uzlu oproti binárním, není však umožněno počítat modularitu. Na výsledcích bylo ověřeno, že proporcionální prahování vytváří stejný počet hran grafu pro daný práh bez ohledu na to, jaký byl použit typ korelace a typ reprezentanta. Toto je logický předpoklad, jelikož proporcionální metoda prahuje dle procentuálního zastoupení hodnot, a to, že byl ověřen, může svědčit o určité správnosti navrženého softwaru.

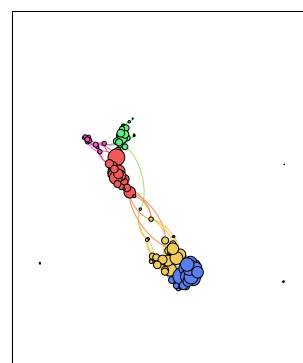




(a)  $p = 0, 5$ , AAL

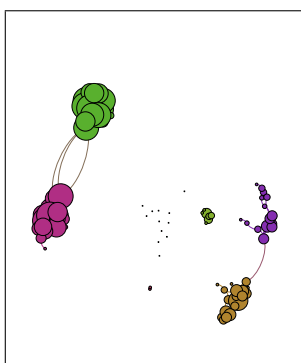


(b)  $p = 0, 5$ , BA

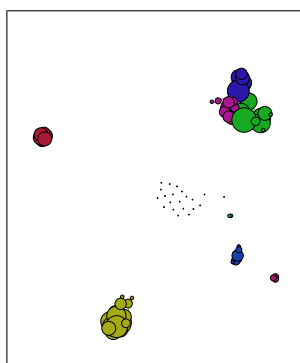


(c)  $p = 0, 5$ , gyry

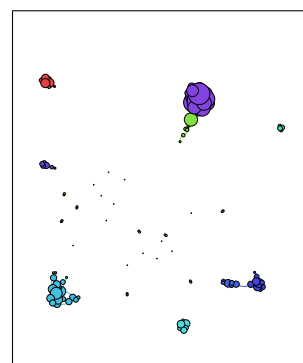
Obr. 6.7: Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.



(a)  $p = 0, 7$ , AAL

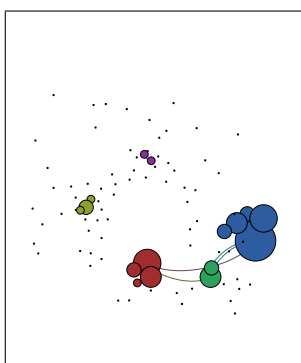


(b)  $p = 0, 7$ , BA

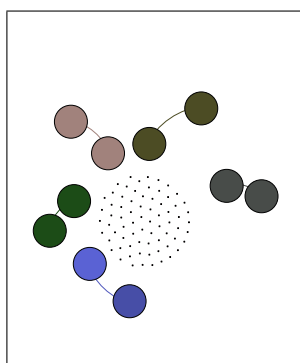


(c)  $p = 0, 7$ , gyry

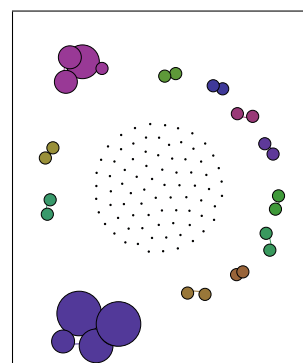
Obr. 6.8: Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.



(a)  $p = 0, 9$ , AAL



(b)  $p = 0, 9$ , BA



(c)  $p = 0, 9$ , gyry

Obr. 6.9: Absolutní binární prahování, pearson, PCA, srovnání typů parcelace.

## 7 DISKUZE, ROZŠÍŘENÍ PRÁCE

Software navržený touto prací primárně vytváří korelační matici, širším cílem je však vytvoření nástroje pro hodnocení matice konektivity s využitím teorie grafů a následnou vizualizaci. Jak bylo zmíněno v 3.3, vhodnější než analyzovat data samostatně je porovnávat nemocné pacienty oproti zdravým kontrolám. Toto se také aktuálně pomocí tohoto softwaru začíná realizovat. Zkoumají se především data parkinsoniků, alzheimeriků a schizofreniků. Následující odstavce uvádějí další možnosti a znalosti zkoumání mozkové konektivity, které by byly zajímavé k řešení.

### Změny sítě u schizofreniků

Schizofrenie se projevuje poruchou konektivity, důležité huby jsou vyřazeny, může se také projevovat hyperkonektivita DMN (*Default mode network*) a abnormální interakce mezi oblastmi – toto bylo možné zjistit díky fMRI sledování *Default mode* sítě. Pomocí teorie grafů bylo zjištěno, že schizofrenie snižuje vlastnost malého světa a snižuje modularitu – tyto závěry a medicínské znalosti obsahuje práce [38]. Shrnujícím článkem o zkoumání schizofrenie pomocí *seed based* (tj. *seed* korelační) analýzy, ICA a teorie grafů je [72].

### Parcelační metody

Článek [16] popisuje parcelační metody založené na datech samotných – *data-driven analysis*. Hledání oblastí zájmu (ROI) specifických pro každý subjekt často využívá ICA, shlukovací algoritmy, *seed* korelační analýzu a mělo by vést k přesnějšímu rozdělení, tím i přesnějšímu výpočtu reprezentativního signálu.

Naopak [44] prezentuje metodu, která nevyžaduje parcelaci – je založená na počítání *eigenvector centrality*. Vzhledem k jednoduchosti výpočtu je metoda vhodná pro použití na všech funkčních voxelech, a nevyžaduje tak od uživatele zadání žádných parametrů výpočtu, což je považováno za výhodu. Nevýhodou je větší výpočetní náročnost.

### Korelace

[30] srovnává typy korelací, krom Pearsonova a Spearmanova korelačního koeficientu by bylo vhodné vyzkoušet i hodnocení vzájemné informace. Na filtrovaných a nefiltrovaných datech by tak bylo možné ověřit, zda je parametrická metoda dostačující.

### Další metriky a topologie popisující graf

Tato práce obsahuje pouze základní metriky popisující topologie grafu, vhodným, ne-li nutným krokem, bude seznam metrik rozšířit. V posledních letech se ve článcích věnovaných neurálním sítím začíná objevovat zkoumání *rich club* topologie – uzly významné v síti, takzvané *huby*, které mají vysoké stupně uzlu, mají tendenci se

častěji propojovat s jinými uzly o vyšším stupni. Neplatí však, že uzly s nízkým stupněm jsou stejně hustě propojeny [28]. Bylo prokázáno zapojení 12 oblastí z obou hemisfér do tohoto „klubu bohatých“, mimo jiné precuneus, cortex frontalis superior a parietalis superior, subkortikální hippocampus, putamen a thalamus. Význam této topologie je teprve diskutován a zkoumá se především v souvislosti s funkční integrací.

Dále by bylo zajímavé se zabývat aplikací časově proměnných sítí do neurověd. Pro analýzu sociálních sítí byly proměnné sítě použity v [57], doposud však pravděpodobně není publikován žádný článek o využití časově proměnných grafů v neurálních sítích.

### **Další přístupy ke zkoumání konektivity**

Novým přístupem ke zkoumání konektivity publikovaným v roce 2010 v [73] je takzvaná statistika na sítích (*Network-based statistic*, NBS). Článek je doprovázen softwarovým balíkem. NBS využívá korekci prahování, definování kontrastů a výpočtu obecného lineárního modelu. Na základě korelační matice poté software dokáže zobrazit 3D graf konektivity.

## 8 ZÁVĚR

Tato diplomová práce se věnuje zkoumání mozkové konektivity na datech funkční magnetické rezonance. Teoreticky nastiňuje možnosti využití teorie grafů pro neorientovanou síť, která popisuje funkční konektivitu, řešerši následně dále rozvíjí a představuje software, který tuto práci doprovází. Smyslem práce bylo vytvořit softwarový nástroj, který bude umožňovat automatickou extrakci matice konektivity z funkčních dat. Předpokládá se využívání softwaru především ve výzkumu a studování „resting-state“ sítí.

Všechny body zadání práce byly prostudovány a popsány; první kapitola práce seznamuje čtenáře se základy magnetické a funkční magnetické rezonance, poskytuje představu o *designu* experimentu a následné práci s měřenými daty – tj. předzpracování a případné statistické detekci aktivních oblastí. Kapitola 2 již přibližuje postupy a cíle práce a obsahuje rozbor metod funkční konektivity. Taktéž seznamuje s *resting-state* daty, na kterých byl navržený software testován. Následná kapitola uvádí čtenáře do teorie grafů a jejího využití v neurálních sítích, seznamuje s metodami popisu sítě a hodnocení její topologie.

Druhá část práce poskytuje náhled na samotnou realizaci softwaru, popisuje všechny podstatné kroky – parcelaci dat dle anatomického atlasu, výpočet reprezentativního signálu a korelační matice. Software zahrnuje výběr ze třech základních anatomických atlasů a dvou typů výpočtu reprezentanta, uživatel také může volit mezi dvěma typy korelačních koeficientů. Hlavním výstupem navrženého programu je matice konektivity v podobě matice sousednosti, kterou lze z korelační matice získat volbou hodnoty prahu pro jeden ze čtyř typů prahování.

Nad rámec zadání práce software zahrnuje také základní vizualizaci a export do nástroje Gephi, který se v praxi pro hodnocení grafu velmi často využívá. Výsledné grafy zobrazené v Gephi však nezachycují topologii uzlů, jsou tedy interpretovatelné velmi obtížně. Dále jsou v softwaru zahrnuty výpočty základních metrik popisující topologii grafu.

Software je realizován v dávkovém režimu i grafickém rozhraní, pro zjednodušení a urychlení práce je uživateli k dispozici také verze grafického rozhraní od bodu načtení korelační matice. Jelikož nebylo v časových možnostech práce stihnout udělat statistické zhodnocení výsledků, není zcela jasné, zda je software navržen nezbytně a s dostačující citlivostí metod na zkoumaná data. Jistý přehled o správnosti softwaru poskytne vizualizace v Connectome Vieweru, která však již do rozsahu práce nezapadá.

Z výsledků testování softwaru vyplývá doporučení pro nastavení možností, které software obsahuje: pro výpočet reprezentativního signálu je žádoucí volit první hlavní komponentu oproti průměru, jelikož ta lépe vystihuje data (vysvětluje největší

variabilitu). Jelikož funkční data mají téměř gaussovske rozložení, Pearsonův korelační koeficient je pro výpočet korelace vhodnější, protože nestírá rozdíly mezi funkčními hodnotami z voxelů. Co se týče typu prahování a hodnoty prahu, závisí již na uživateli, jakou úroveň velikosti shluků chce pozorovat, pro lepší interpretaci se doporučuje binární prahování. Vhodný typ parcelační masky ani výši prahu tato diplomová práce žádné konkrétní nedoporučuje, protože by bylo nutné je statisticky určit, což nebylo cílem.

Výpočetní čas běhu softwaru lze hodnotit v řádu několika minut v závislosti na přístroji a datech. Pokud uživatel využívá jedné z připravených parcelačních masek a akvizice funkčních dat je stejná jako pro testovaná data, časová náročnost je výrazně nižší. Jelikož je však software testován na datech pacientů z nemocnice, která nelze volně šířit, přiložený software žádné testovací datové sady neobsahuje.

Tato diplomová práce vznikla ve spolupráci s Ústavem biomedicínského inženýrství, FEKT, VUT v Brně, sekce Molekulárního a funkčního neurozobrazování pro Výzkum mozku a lidské mysli, CEITEC, MU a Fakulty Informatiky Masarykovy Univerzity, Brno.

# LITERATURA

- [1] The Basics of MRI. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>, kapitola 9, Imaging Hardware, [cit. 27. září 2012].
- [2] ADAMIC, L.: Social Network Analysis. [class.coursera.org/sna-2012-001/wiki/view?page=syllabus](http://class.coursera.org/sna-2012-001/wiki/view?page=syllabus), 2012, university of Michigan, online course, souhrn přednášek [cit. 22. listopadu 2012].
- [3] ASHBURNER, J.: SPM fMRI Course. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides12-may/>, Květen 2012, přednáška 1, 2. [cit. 2. října 2012].
- [4] ASHBURNER, J. a kol.: *SPM8 User Manual*. 2012, functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL.
- [5] BASTIAN, M., S. HEYMANN, M. JACOMY: Gephi : An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks. *Artificial Intelligence*, 2009, roč. 2, č. 2: s. 361–362.
- [6] BONDY, J. A., U. S. R. MURTY: *Graph Theory with Applications*. The Macmillan Press.
- [7] BRANDES, U.: A faster algorithm for betweenness centrality. *JOURNAL OF MATHEMATICAL SOCIOLOGY*, 2001, roč. 25, č. 2: s. 163–177, ISSN 0022-250X.
- [8] BULLMORE, E., O. SPORNS: Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE*, 2009, roč. 10, č. 3: s. 186–198, ISSN 1471-0048.
- [9] BUXTON, R.B.: *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*, kapitola Kapitola 1, Neural activity and energy metabolism. Cambridge University Press, druhé vydání, ISBN 978-0-521-89995-6, 2009, str. 470.
- [10] COLLINS, L.: A Short history of stereotaxic data volumes at the MNI. [www.bic.mni.mcgill.ca/~louis/stx\\_history.html](http://www.bic.mni.mcgill.ca/~louis/stx_history.html), [cit. 27. října 2012].
- [11] COLLURA, T. F.: Electrode Positions. [www.brainm.com/software/pubs/dg/BA\\_10-20\\_ROI\\_Talairach/nearesteeeg.htm](http://www.brainm.com/software/pubs/dg/BA_10-20_ROI_Talairach/nearesteeeg.htm), brainMaster Technologies, Inc. [cit. 8. prosince 2012].
- [12] COX, R. W. a kol.: A (Sort of) New Image Data Format Standard: NIfTI-1. [nifti.nimh.nih.gov/nifti-1/documentation/hbm\\_nifti\\_2004.pdf](http://nifti.nimh.nih.gov/nifti-1/documentation/hbm_nifti_2004.pdf), [cit. 7. prosince 2012].

- [13] DE LUCA, M., C.F. BECKMANN, N. DE STEFANO, P.M. MATTHEWS, S.M. SMITH: fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NEUROIMAGE*, 2006, roč. 29, č. 4: s. 1359–1367.
- [14] DODEL, S., J.M. HERRMANN, T. GEISEL: Functional connectivity by cross-correlation clustering. *NEUROCOMPUTING*, 2002, roč. 44: s. 1065–1070, ISSN 0925-2312.
- [15] DRASTICH, A.: *Tomografické zobrazovací systémy*, skripty Kapitola 2, Zobrazovací systémy magnetické rezonance – MR ZS. Brno: VUT FEKT, ÚBMI, ISBN 80-214-2788-4, 2004, str. 204.
- [16] DU, Y., H. LI, H. WU, Y. FAN: Identification of subject specific and functional consistent ROIs using semi-supervised learning. In *MEDICAL IMAGING 2012: IMAGE PROCESSING, Proceedings of SPIE*, roč. 8314, ISBN 978-0-8194-8963-0, s. 83144S–83144S–7.
- [17] FORNITO, A., A. ZALESKY, C. PANTELIS, E.T. BULLMORE: Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *NEUROIMAGE*, 2012, roč. 62, č. 4, SI: s. 2296–2314, ISSN 1053-8119.
- [18] FRISTON, K.J.: Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 1994, roč. 2, č. 1-2: s. 56–78.
- [19] GAJDOŠ, M.: *Porovnání metod efektivní a funkční konektivity ve funkční magnetické rezonanci*. Diplomová práce, Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012, vedoucí diplomové práce prof. Ing. Jiří Jan, CSc. [cit. 7. prosince 2012].
- [20] GAJDOŠ, M., M. MIKL, R. MAREČEK: Dataset exploration tool for fMRI group analysis. *19th International Conference on Systems, Signals and Image Processing, IWSSIP 2012; Vienna*, 2012, , č. 6208185: s. 492–495.
- [21] GAREY, L. J.: *Brodman's Localisation in the Cerebral Cortex*. New York: Springer, 2006, ISBN 0-387-26917-7.
- [22] GERHARD, S. a kol.: The Connectome Viewer Toolkit: an open source framework to manage, analyze and visualize connectomes. *Frontiers in Neuroinformatics*, roč. 3, č. 5.

- [23] GOEBEL, R. a kol.: Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, 2003, roč. 21, č. 10: s. 1251–1261, ISSN 0730-725X.
- [24] GOLESTANI, A., B.G. GOODYEAR: Regions of interest for resting-state fMRI analysis determined by inter-voxel cross-correlation. *NEUROIMAGE*, 2011, roč. 56, č. 1: s. 246–251, ISSN 1053-8119.
- [25] GORGOLEWSKI, K. a kol.: Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Front Neuroinform*, 08 2011, roč. 5, ISSN 1662-5196.
- [26] HAMILL, L., N. GILBERT: Social Circles: A Simple Structure for Agent-Based Social Network Models. *JASSS-THE JOURNAL OF ARTIFICIAL SOCIETIES AND SOCIAL SIMULATION*, 2009, roč. 12, č. 2, ISSN 1460-7425.
- [27] HANDWERKER, D.A., J.M. OLLINGER, M. D’ESPOSITO: Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NEUROIMAGE*, 2004, roč. 21, č. 4: s. 1639–1651, ISSN 1053-8119.
- [28] VAN DEN HEUVEL, M.P., O. SPORNS: Rich-Club Organization of the Human Connectome. *JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, 2011, roč. 31, č. 44: s. 15775–15786, ISSN 0270-6474.
- [29] HLINKA, J., D. HARTMAN, M. PALUŠ: Small-world topology of functional connectivity in randomly connected dynamical systems. *Chaos*, 2012, roč. 22, č. 3.
- [30] HLINKA, J., M. PALUŠ, M. VEJMĚLKA, D. MANTINI, M. CORBETTA: Functional connectivity in resting-state fMRI: Is linear correlation sufficient? *NeuroImage*, 2011, roč. 54, č. 3: s. 2218–2225.
- [31] HUETTEL, S.: fMRI Data Analysis: II. Advanced Data Analysis. [www.biac.duke.edu/education/courses/](http://www.biac.duke.edu/education/courses/), [cit. 28. října 2012].
- [32] HUETTEL, S.A., A.W. SONG, G. MCCARTHY: *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, druhé vydání, 2009, ISBN 978-0878-9328-63, 542 s.
- [33] HYVÄRINEN, A.: Survey on Independent Component Analysis. [www.cs.utexas.edu/kuipers/readings/Hyvarinen-ncs-99.pdf](http://www.cs.utexas.edu/kuipers/readings/Hyvarinen-ncs-99.pdf), 1999, [cit. 11. listopadu 2012].



- [34] HYVÄRINEN, A., E. OJA: Independent component analysis: algorithms and applications. *NEURAL NETWORKS*, 2000, roč. 13, č. 4-5: s. 411–430, ISSN 0893-6080.
- [35] JAN, J.: *Číslíková filtrace, analýza a restaurace signálů*. VUTUM Press Brno, první vydání, 1997, ISBN 80-214-0816- 2, 437 s.
- [36] JARKOVSKÝ, J., S. LITTNEROVÁ: FSTA: Pokročilé statistické metody. [www.iba.muni.cz/esf/res/file/bimat-prednasky/vicerozmerne-statisticke-metody/VSM-06.pdf](http://www.iba.muni.cz/esf/res/file/bimat-prednasky/vicerozmerne-statisticke-metody/VSM-06.pdf), [cit. 28. října 2012].
- [37] KAISER, M., C.C. HILGETAG: Spatial growth of real-world networks. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2004, roč. 69, č. 3 2: s. 36103–36105.
- [38] KARBASFOROUSHAN, H., N.D. WOODWARD: Resting-State Networks in Schizophrenia. *CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, 2012, roč. 12, č. 21: s. 2404–2414, ISSN 1568-0266.
- [39] KLIPP, E.: *Systems Biology: A Textbook*. Wiley, 2009, ISBN 978-3-527-31874-2.
- [40] KONEČNÁ, P.: Grafové algoritmy. 2006, 104 s., Ostravská univerzita, Přírodovědecká fakulta.
- [41] LAMOŠ, M., M. MIKL, J. JAN: Hemodynamický model v analýze efektivní mozkové konektivity pomocí fMRI. Sborník konference Trendy v biomedicínském inženýrství 2011, ISBN 978-80-248-2475- 8, s. 187–190.
- [42] LANCASTER, J.L. a kol.: Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *HUMAN BRAIN MAPPING*, 2000, roč. 10, č. 3: s. 120–131, ISSN 1065-9471.
- [43] LEERGAARD, T.B., C.C. HILGETAG, O. SPORNS: Mapping the Connectome: Multi-Level Analysis of Brain Connectivity. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2012, roč. 6, č. May: s. 1–6, ISSN 16625196.
- [44] LOHMANN, G. a kol.: Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLoS ONE*, 2010, roč. 5, č. 4.
- [45] MALDJIAN, J. A.: *WFU PickAtlas version 3.0 User Manual*. ANSIR Laboratory, Wake Forest University, School of Medicine.
- [46] MAUDOUX, A. a kol.: Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *BRAIN RESEARCH*, 2012, roč. 1485, č. SI: s. 10–21, ISSN 0006-8993.

- [47] MESSE, A. a kol.: Comparing structural and functional graph theory features in the human brain using multimodal MRI. *IRBM*, 2012, roč. 33, č. 4: s. 243–252, ISSN 1959-0318.
- [48] MIKL, M.: Fyziologie mozkové aktivace v souvislosti s BOLD fMRI. [fmri.mchmi.com/main\\_index.php?strana=12](http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=12), [cit.1. října 2012].
- [49] MOUSSA, M.N. a kol.: Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. *PLOS ONE*, 2012, roč. 7, č. 8, ISSN 1932-6203.
- [50] NOTTER, M.: *Nipype Beginner's Guide*. 9 2011, for Nipype v0.4, Release 0.6.
- [51] PAVLÍK, T., L. DUŠEK: *Biostatistika*. Akademické nakladatelství CERM, s.r.o., Brno, 2012, ISBN 978-80-7204-782-6.
- [52] PENNY, W.D. a kol.: *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2006, ISBN 978-0123725608, 656 s.
- [53] RAICHLE, M.E. a kol.: A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, roč. 98, č. 2: s. 676–682.
- [54] REKTOROVÁ, I., L. KRAJČOVIČOVÁ, R. MAREČEK, M. MIKL: Default Mode Network and Extrastriate Visual Resting State Network in Patients with Parkinson's Disease Dementia. *NEURODEGENERATIVE DISEASES*, 2012, roč. 10, č. 1-4: s. 232–237, ISSN 1660-2854.
- [55] RUBINOV, M., O. SPORNS: Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 2010, roč. 52, č. 3: s. 1059–1069.
- [56] RUBINOV, M., O. SPORNS: Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *NeuroImage*, 2011, roč. 56, č. 4: s. 2068–2079.
- [57] SANTORO, N., W. QUATTROCIOCCHI, P. FLOCCHINI, A. CASTEIGTS, F. AMBLARD: Time-varying graphs and social network analysis: Temporal indicators and metrics. In *AISB 2011: Social Networks and Multiagent Systems*, s. 33–38.
- [58] SATO, J. a kol.: Analyzing the connectivity between regions of interest: An approach based on cluster Granger causality for NRI data analysis. *NEUROIMAGE*, 2010, roč. 52, č. 4: s. 1444–1455, ISSN 1053-8119.
- [59] SHILD, H.H., C. SPECHT: MRI made easy, 2003, interaktivní tréninkový program.

- [60] SLAVÍČEK, T.: *Software pro výběr pacientů a oblastí mozku vhodných k analýze konektivity z fMRI dat*. Diplomová práce, Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012, vedoucí diplomové práce prof. Ing. Jiří Jan, CSc. [cit. 6. října 2012].
- [61] SMITH, S.M. a kol.: Network modelling methods for FMRI. *NEUROIMAGE*, 2011, roč. 54, č. 2: s. 875–891, ISSN 1053-8119.
- [62] SPORNS, O.: The non-random brain: efficiency, economy, and complex dynamics. *FRONTIERS IN COMPUTATIONAL NEUROSCIENCE*, 2011, roč. 5, ISSN 1662-5188.
- [63] SPORNS, O., D.R. CHIALVO, M. KAISER, C.C. HILGETAG: Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 2004, roč. 8, č. 9: s. 418–425.
- [64] TRIANTAFYLLOU, C., R.D. HOGE, G. KRUEGER, C.J. WIGGINS, A. POTTAST, aj.: Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *NeuroImage*, 2005, roč. 26, č. 1: s. 243–250.
- [65] TZOURIO-MAZOYER, N. a kol.: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NEUROIMAGE*, JAN 2002, roč. 15, č. 1: s. 273–289, ISSN 1053-8119.
- [66] WANG, J. a kol.: Parcellation-dependent small-world brain functional networks: A resting-state fmri study. *Human Brain Mapping*, 2009, roč. 30, č. 5: s. 1511–1523.
- [67] WANG, Z. a kol.: Spontaneous EEG-Functional MRI in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Implications for the Neural Correlates of Consciousness. *Epilepsy Research and Treatment*, roč. 2012: str. 10.
- [68] WASSERMAN, S., K. FAUST: *Social Network Analysis: Methods and Applications*, kapitola Structural Analysis in the Social Sciences. Cambridge University Press, ISBN 0-521-387078, 1994.
- [69] WATTS, D.J., S.H. STROGATZ: Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 1998, roč. 393, č. 6684: s. 440–442.
- [70] WEISSENBACHER, A. a kol.: Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. *NeuroImage*, 2009, roč. 47, č. 4: s. 1408–1416.

- [71] WORSLEY, K.J., J.I. CHEN, J. LERCH, A.C. EVANS: Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2005, roč. 360, č. 1457: s. 913–920.
- [72] YU, Q. a kol.: Brain Connectivity Networks in Schizophrenia Underlying Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. *CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, 2012, roč. 12, č. 21: s. 2415–2425, ISSN 1568-0266.
- [73] ZALESKY, A., A. FORNITO, E.T. BULLMORE: Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 2010, roč. 53, č. 4: s. 1197–1207.

# SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

BOLD závislý na míře okysličení krve

DCM dynamické kauzální modelování

EEG elektroencefalografie

EKG elektrokardiografie

fMRI funkční magnetická rezonance

HRF hemodynamická odezva

ICA Analýza nezávislých komponent

MEG magnetoencefalografie

MRI magnetická rezonance

PET pozitronová emisní tomografie

PCA Analýza hlavních komponent

px pixel

ROI oblast zájmu – z anglického Region Of Interest

SNR poměr signálu a šumu – z anglického Signal to Noise Ratio

SPECT jednofotonová emisní počítačová tomografie

SPM a) Statistical Parametric Mapping – toolbox Matlabu pro práci s daty z funkčních modalit

b) metoda, která vytváří pomocí jednorozměrné statistiky statistické parametrické mapy

SVD z anglického Singular Value Decomposition

vx voxel

# SEZNAM PŘÍLOH

<b>A</b>	<b>AAL atlas</b>	<b>64</b>
<b>B</b>	<b>Brodmannovy oblasti</b>	<b>67</b>
<b>C</b>	<b>Rozdělení dle gyrů</b>	<b>69</b>
<b>D</b>	<b>Lícování AAL atlasu a funkčních dat</b>	<b>71</b>
<b>E</b>	<b>Uživatelský manuál</b>	<b>72</b>
E.1	Spuštění programu, výběr režimu . . . . .	72
E.1.1	DP_start(1), DP_start . . . . .	72
E.1.2	DP_start(3) . . . . .	72
E.1.3	DP_start(2) . . . . .	72
E.2	Průvodce grafickým rozhraním . . . . .	73
E.2.1	Krok 1 – základní nastavení . . . . .	73
E.2.2	Krok 2 – výpočet matice konektivity . . . . .	75
E.2.3	Krok 3 - vizualizace, metriky teorie grafů . . . . .	76
E.3	Uložení dat . . . . .	77
E.4	Popis jednotlivých funkcí softwaru . . . . .	78
E.4.1	DP_start.m . . . . .	78
E.4.2	Funkce Brain Connectivity Toolboxu . . . . .	78
E.4.3	Funkce k parcelaci . . . . .	78
E.4.4	binar_threshold_absolute.m . . . . .	79
E.4.5	binar_threshold_proportional.m . . . . .	80
E.4.6	fce_gui.m . . . . .	80
E.4.7	korelace.m . . . . .	80
E.4.8	metriky_grafu.m . . . . .	80
E.4.9	reprezentant.m . . . . .	81
E.4.10	souradnice.m . . . . .	81
E.4.11	spearman.m . . . . .	82
E.4.12	to_gml.m . . . . .	82
E.5	Základní práce v Gephi . . . . .	82
<b>F</b>	<b>Konfigurační soubor</b>	<b>87</b>
<b>G</b>	<b>Parcelace dat</b>	<b>88</b>
<b>H</b>	<b>GML soubor</b>	<b>89</b>

I	Ukázky výsledků – hodnocení metrik grafu, korelační matice	90
J	Obsah přiloženého CD	96

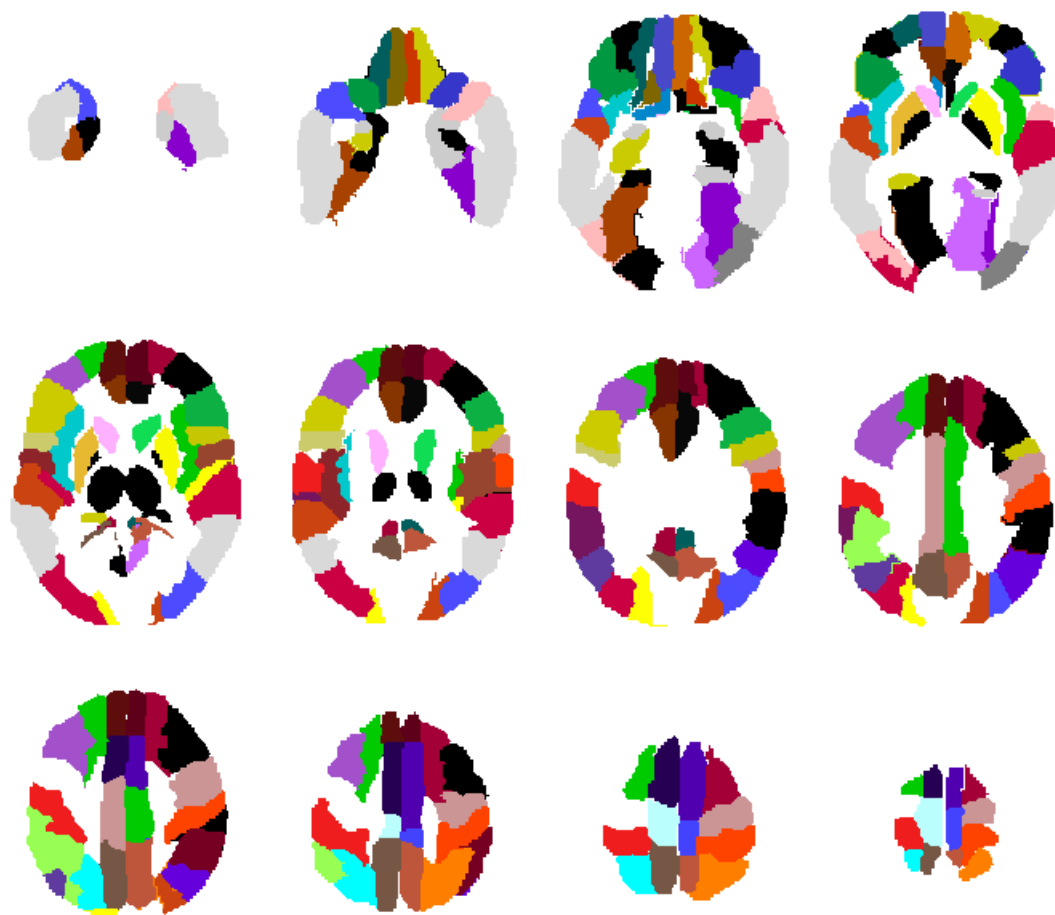
## A AAL ATLAS

Tab. A.1: AAL atlas – anatomické členění oblastí.

ID	popis	ID	popis
1	Precentral (L)	2	Precentral (R)
3	Frontal Sup (L)	4	Frontal Sup (R)
5	Frontal Sup Orb (L)	6	Frontal Sup Orb (R)
7	Frontal Mid (L)	8	Frontal Mid (R)
9	Frontal Mid Orb (L)	10	Frontal Mid Orb (R)
11	Frontal Inf Oper (L)	12	Frontal Inf Oper (R)
13	Frontal Inf Tri (L)	14	Frontal Inf Tri (R)
15	Frontal Inf Orb (L)	16	Frontal Inf Orb (R)
17	Rolandic Oper (L)	18	Rolandic Oper (R)
19	Supp Motor Area (L)	20	Supp Motor Area (R)
21	Olfactory (L)	22	Olfactory (R)
23	Frontal Sup Medial (L)	24	Frontal Sup Medial (R)
25	Frontal Mid Orb (L)	26	Frontal Mid Orb (R)
27	Rectus (L)	28	Rectus (R)
29	Insula (L)	30	Insula (R)
31	Cingulum Ant (L)	32	Cingulum Ant (R)
33	Cingulum Mid (L)	34	Cingulum Mid (R)
35	Cingulum Post (L)	36	Cingulum Post (R)
37	Hippocampus (L)	38	Hippocampus (R)
39	ParaHippocampal (L)	40	ParaHippocampal (R)
41	Amygdala (L)	42	Amygdala (R)
43	Calcarine (L)	44	Calcarine (R)
45	Cuneus (L)	46	Cuneus (R)
47	Lingual (L)	48	Lingual (R)
<i>(pokračování na další stránce)</i>			



<i>(pokračování popisu anatomického členění AAL atlasu)</i>			
ID	popis	ID	popis
49	Occipital Sup (L)	50	Occipital Sup (R)
51	Occipital Mid (L)	52	Occipital Mid (R)
53	Occipital Inf (L)	54	Occipital Inf (R)
55	Fusiform (L)	56	Fusiform (R)
57	Postcentral (L)	58	Postcentral (R)
59	Parietal Sup (L)	60	Parietal Sup (R)
61	Parietal Inf (L)	62	Parietal Inf (R)
63	SupraMarginal (L)	64	SupraMarginal (R)
65	Angular (L)	66	Angular (R)
67	Precuneus (L)	68	Precuneus (R)
69	Paracentral Lobule (L)	70	Paracentral Lobule (R)
71	Caudate (L)	72	Caudate (R)
73	Putamen (L)	74	Putamen (R)
75	Pallidum (L)	76	Pallidum (R)
77	Thalamus (L)	78	Thalamus (R)
79	Heschl (L)	80	Heschl (R)
81	Temporal Sup (L)	82	Temporal Sup (R)
83	Temporal Pole Sup (L)	84	Temporal Pole Sup (R)
85	Temporal Mid (L)	86	Temporal Mid (R)
87	Temporal Pole Mid (L)	88	Temporal Pole Mid (R)
89	Temporal Inf (L)	90	Temporal Inf (R)
<i>Konec tabulky</i>			



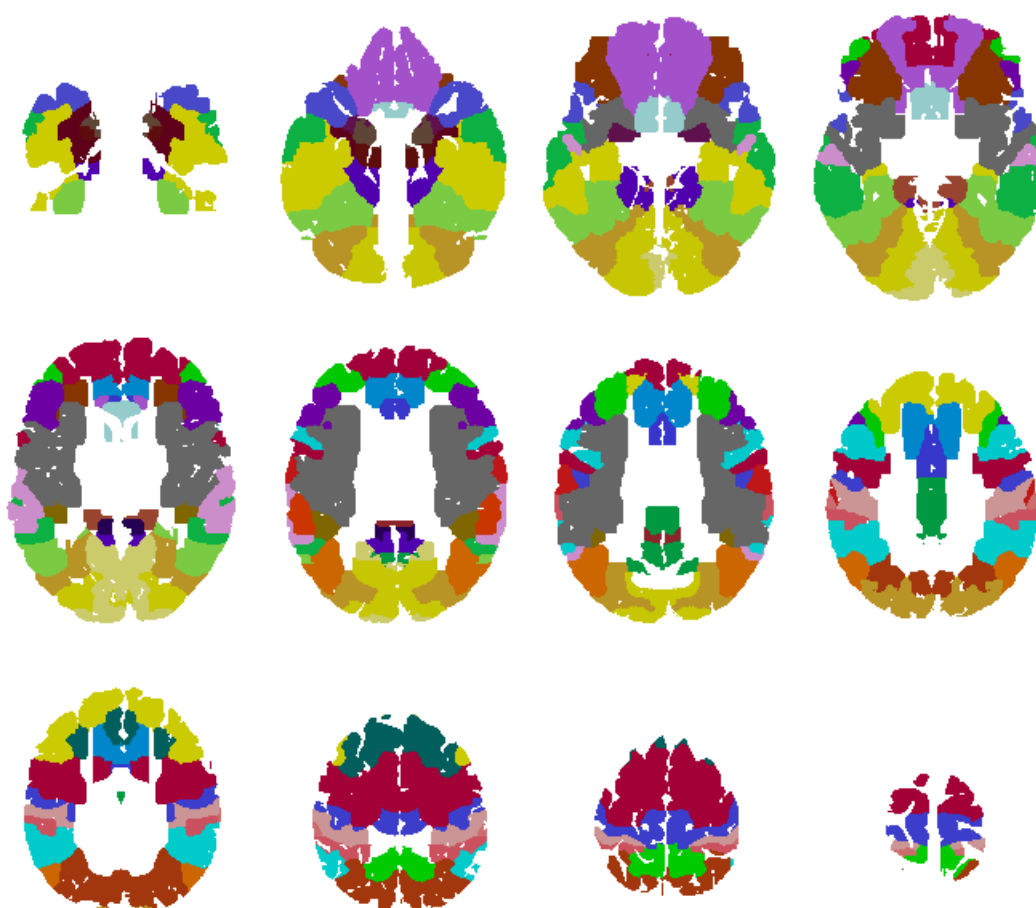
Obr. A.1: Výběr 12 řezů masky dělení dle AAL atlasu.

## B BRODMANNOVY OBLASTI

Tab. B.1: Anatomické členění na Brodmannovy oblasti.

ID	popis
1 – 3	Intermediate, caudal, and rostral postcentral (Primary Somatosensory Cortex)
4	Gigantopyramidal (Primary Motor Cortex)
5	Preparietal (Somatosensory Association Cortex)
6	Agranular frontal (Premotor cortex and Supplementary Motor Cortex)
7	Superior parietal (Somatosensory Association Cortex)
8	Intermediate frontal (includes Frontal eye fields)
9	Granular frontal (Dorsolateral prefrontal cortex, DLFC)
10	Frontopolar (DLFC)
11	Prefrontal (Orbitofrontal)
12	Prefrontal (Orbitofrontal)
17	Striate (Primary visual cortex, V1)
18	Parastriate (Secondary visual cortex, V2)
19	Peristriate (Tertiary or Associative visual cortex, V3)
20	Inferior temporal
21	Middle temporal
22	Superior temporal (caudal section considered Wernicke's area by most)
23	Ventral posterior cingulate
24	Ventral anterior cingulate
31	Dorsal posterior cingulate
32	Dorsal anterior cingulate
37	Occipitotemporal
38	Temporopolar (temporal pole)
<i>(pokračování na další stránce)</i>	

<i>(pokračování popisu anatomického členění na Brodmannovy oblasti)</i>	
ID	popis
39	Angular
40	Supramarginal
41 – 42	Ant. - posterior transverse temporal
44	Opercular (part of Broca's area on left hemisphere)
45	Triangular (part of Broca's area on left hemisphere)
46	Middle frontal
47	Orbital
<i>Konec tabulky</i>	



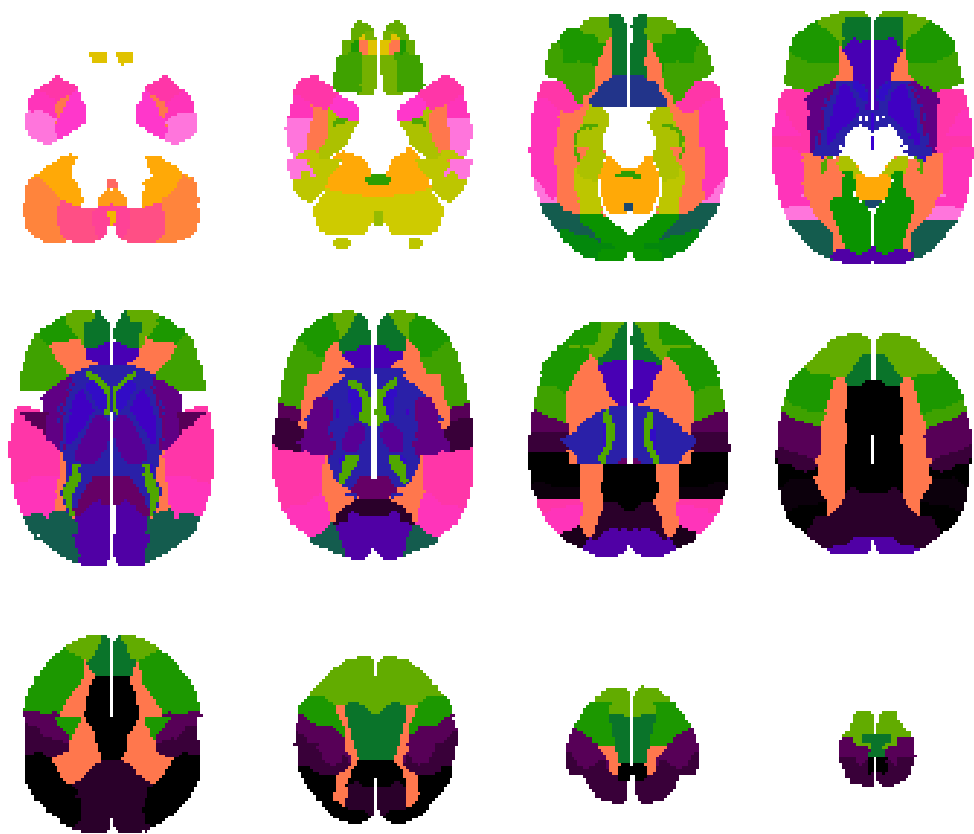
Obr. B.1: Výběr 12 řezů masky dělení dle Brodmannových areí.

## C ROZDĚLENÍ DLE GYRŮ

Tab. C.1: Anatomické členění oblastí dle gyrů.

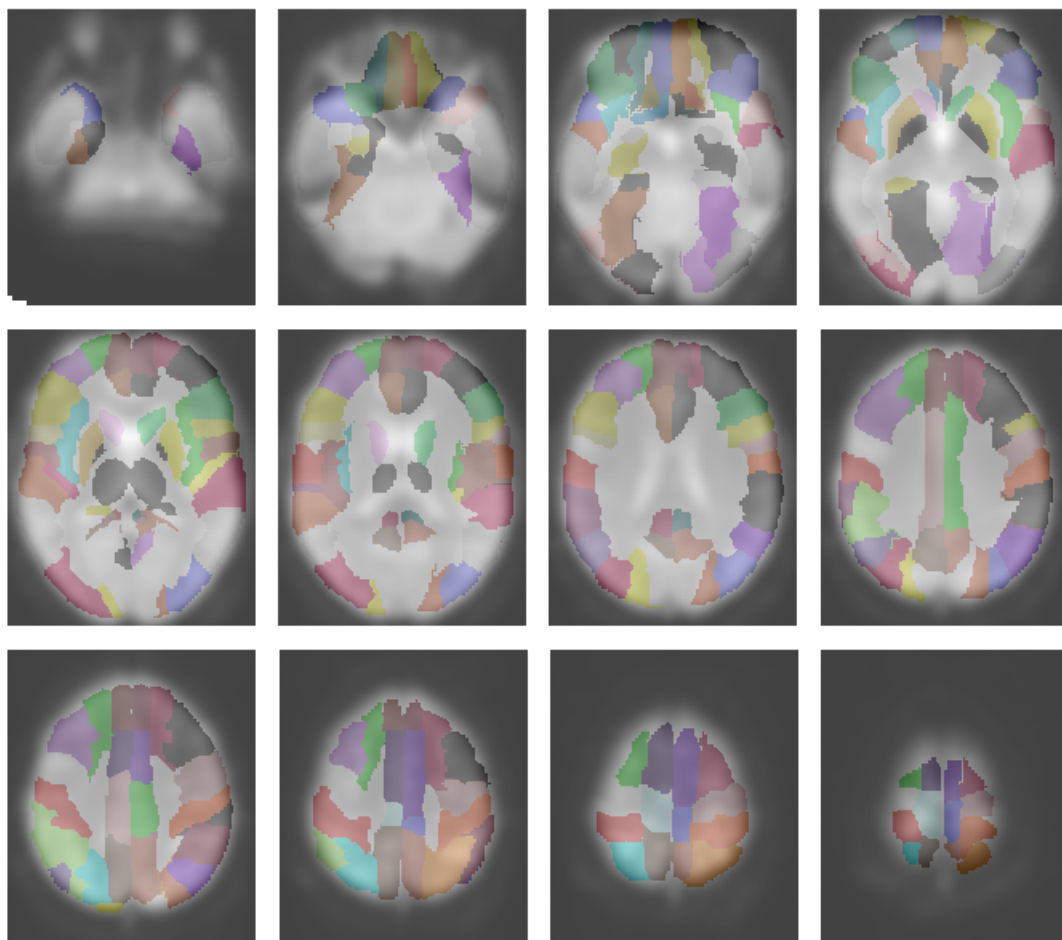
ID	popis	ID	popis
1	Inferior Semi-Lunar Lobule	2	Cerebellar Tonsil
3	Inferior Temporal Gyrus	4	Uncus
5	Middle Temporal Gyrus	6	Superior Temporal Gyrus
7	Pyramis	8	Uvula
9	Uvula of Vermis	10	Fourth Ventricle
11	Sub-Gyral	12	Tuber
13	Pyramis of Vermis	14	Nodule
15	Culmen	16	Tuber of Vermis
17	Orbital Gyrus	18	Declive
19	Fusiform Gyrus	20	Parahippocampa Gyrus
21	Declive of Vermis	22	Fastigium
23	Rectal Gyrus	24	Superior Frontal Gyrus
25	Lateral Ventricle	26	Inferior Frontal Gyrus
27	Cerebellar Lingual	28	Middle Frontal Gyrus
29	Lingual Gyrus	30	Inferior Occipital Gyrus
31	Medial Frontal Gyrus	32	Middle Occipital Gyrus
33	Culmen of Vermis	34	Subcallosal Gyrus
35	Extra-Nuclear	36	Caudate
37	Third Ventricle	38	Lentiform Nucleus
39	Anterior Cingulate	40	Cuneus
41	Thalamus	42	Insula
43	Clastrum	44	Posterior Cingulate
45	Precentral Gyrus	46	Transverse Temporal Gyrus
47	Postcentral Gyrus	48	Precuneus
<i>(pokračování na další stránce)</i>			

(pokračování popisu anatomického členění dle gyrů)			
ID	popis	ID	popis
49	Superior Occipital Gyrus	50	Supramarginal Gyrus
51	Inferior Parietal Lobule	52	Cingulate Gyrus
53	Angular Gyrus	54	Superior Parietal Lobule
55	Paracentral Lobule		
Konec tabulky			



Obr. C.1: Výběr 12 řezů masky dělení dle gyrů.

## D LÍCOVÁNÍ AAL ATLASU A FUNKČNÍCH DAT



Obr. D.1: Výběr 12 řezů AAL atlasu slícovaných s funkčními daty.

## E UŽIVATELSKÝ MANUÁL

Manuál slouží k ovládání softwaru, jenž je součástí diplomové práce. Software je určen pro extrakci matice konektivity z dat funkční magnetické rezonance, přičemž umožňuje uživateli několikanásobné výběry vstupních parametrů. Matici konektivity lze několika způsoby zobrazit. Primárně lze práci v programu rozdělit na dvě uživatelské možnosti – grafické rozhraní a dávkový mód. Odstavce níže popisují postup práce v softwaru a ukazují, co lze v jednotlivých krocích očekávat.

### E.1 Spuštění programu, výběr režimu

Program se spouští funkcí `DP_start.m` s jedním vstupním parametrem: `DP_start(1)` pro případ grafického uživatelského rozhraní (GUI), `DP_start(2)` pro dávkový mód, `DP_start(3)` pro případ GUI od fáze načtení korelační masky (viz dále), zadání `DP_start` odpovídá variantě `DP_start(1)`.

#### E.1.1 `DP_start(1)`, `DP_start`

Volba spuštění programu v grafickém módu umožní vyzkoušení všech možností softwaru. Ihned po spuštění se zobrazí grafické rozhraní viz obrázek 5.1, kterým je uživatel provázen informační řádkou v horní části a postupnou aktivací jednotlivých možností a tlačítek.

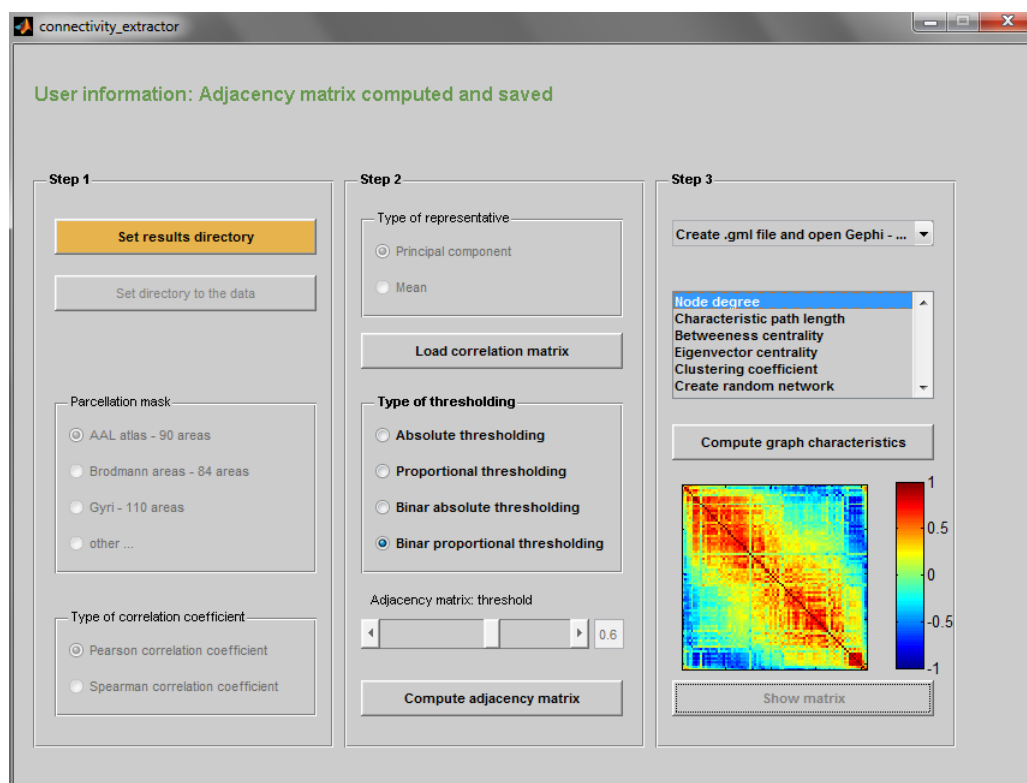
#### E.1.2 `DP_start(3)`

Možnost `DP_start(3)` spustí uživatelské rozhraní ukázané na obrázku E.1, které předpokládá, že uživatel má již korelační matici spočtenou a uloženou. Tato volba je vhodná především pro situace, kdy je pouze upravována prahová hodnota pro získání matice sousednosti.

#### E.1.3 `DP_start(2)`

Funkce dávkového módu předpokládá vytvořený konfigurační soubor, slouží pro hromadnou a rychlou analýzu dat. Konfigurační soubor musí být uložen ve stejném adresáři jako spouštěcí funkce softwaru a je uložen ve formátu `.txt`. Názorný příklad podoby konfiguračního souboru včetně popisu vyžadovaného tvaru textu je ukázán v příloze F.





Obr. E.1: Ukázka zkrácené varianty grafického rozhraní.

## E.2 Průvodce grafickým rozhraním

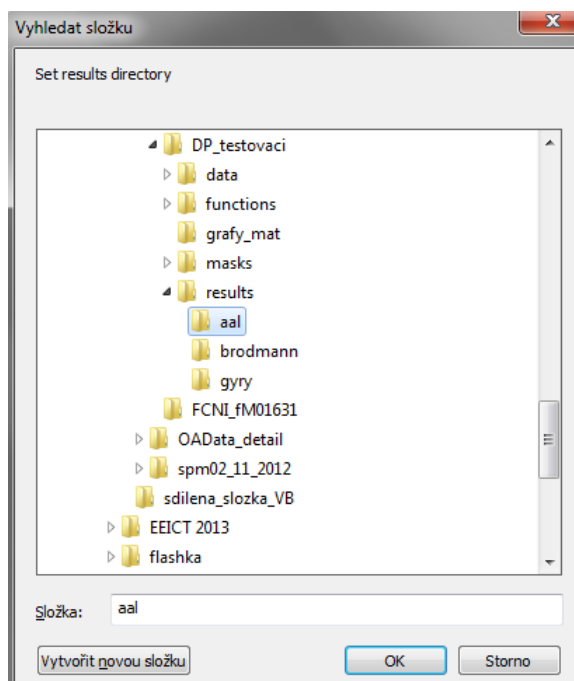
Tato sekce popisuje krok za krokem uživatelské rozhraní, jaké volby jsou očekávány a co která možnost způsobí. Celé grafické rozhraní je rozděleno do 4 hlavních částí: informační řádek a 3 bloky. Informační řádek se nachází v horní části rozhraní a zeleným písmem uživatele informuje o aktuálním dění a zvolené možnosti. Pod ním jsou umístěny tři panely, které rozdělují funkce programu do skupin – prvním je základní nastavení, následují prvky pro výpočet matice konektivity, poslední blok obsahuje kroky k vizualizaci a popisu grafu.

### E.2.1 Krok 1 – základní nastavení

V prvním kroku po otevření rozhraní si uživatel může zvolit ze třech možností – volba adresáře k ukládání výsledků, načtení cesty k datům, volba parcelační masky. Pořadí zadání je sice volitelné, ale uživatel nebude moci pokračovat dále, pokud nezadá všechny.

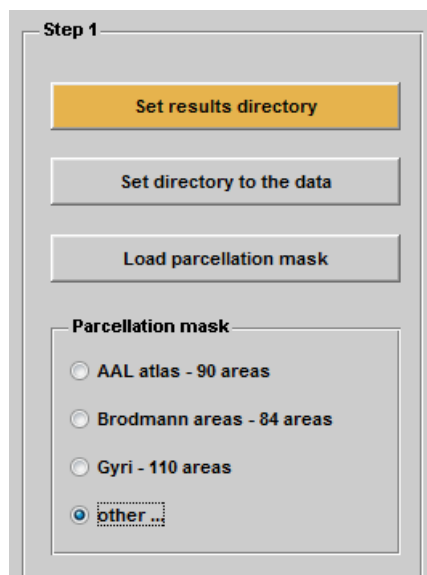
- **Adresář s výsledky:** Tlačítko *Set results directory* vybízí uživatele k nastavení cesty ke složce, do které se budou ukládat výstupy. Toto nastavení je klíčové, proto je barevně odlišeno od ostatních tlačítek. Software hlídá stav

zadání cesty a uživatele upozorní, pokud cestu nezadal. Klikem na tlačítko se otevře okno (vzhled okna je různý dle operačního systému uživatele), které může vypadat například jako na obrázku E.2.



Obr. E.2: Příklad vzhledu okna k nastavení adresáře k uložení výsledků nebo složky s daty.

- **Načtení dat:** Podobně jako v předchozím případě, klikem na toto tlačítko, označené jako *Set directory to the data*, je uživatel vybídnut k nastavení cesty k datům – viz obrázek E.2. Grafické rozhraní neumožňuje hromadné zpracování více datových sad, proto je nutné, aby uživatel zadal cestu ke složce, která obsahuje právě pouze skeny funkčních dat.
- **Načtení parcelační masky:** Panel volby parcelační masky obsahuje několik možností typu *radiobutton*, je umožněn pouze výběr jedné z možností. Software obsahuje nastavené cesty k prvním třem možnostem parcelační masky, tedy k AAL atlasu, atlasu Brodmannových areí a k atlasu dělení dle gyrů. Pokud je však v zájmu uživatele rozdělit funkční data dle jiného parcelačního schématu, může si jej načíst sám čtvrtou možností. Kliknutí na ni, to jest na možnost *other ...* se objeví tlačítko *Load parcellation mask* jako na detailu obrázku E.3, která umožní zadat tuto vlastní masku. Podmínkou však je zadat masku ve formátu *.mat* s informacemi o vrcholech, doporučuje se tedy prvně vlastní masku upravit skriptem *priprava\_masky.m*, o kterém je psáno v části G.



Obr. E.3: Detail grafického rozhraní při zvolené možnosti načtení vlastní parcelační masky.

- **Výběr typu korelačního koeficientu:** Jak je zmíněno v práci v části 4.3, data nemusí mít charakter normálního rozložení, proto jsou uživateli nabídnuty dvě možnosti výpočtu korelace. Explicitně je nastaveno použití Pearsonova korelačního koeficientu.

### E.2.2 Krok 2 – výpočet matice konektivity

Druhý (prostřední) panel provází uživatele od výpočtu korelační matice přes prahování po získání matice sousednosti. Tento panel tvoří základ a hlavní cíl programu.

- **Výběr typu reprezentanta:** Ve fázi programu, kdy je uložena cesta k funkčním datům, parcelační maska a cesta k adresáři, do kterého se budou ukládat výsledky, je uživatel vybídnut k několika výběrům vedoucím k výpočtu korelační matice. Zpracování řeší především funkce `reprezentant.m`, která lícuje masku s funkčními daty a z každé parcelované oblasti vypočte reprezentativní signál. Doporučuje se zpravidla výpočet reprezentativního signálu pomocí první hlavní komponenty, jelikož ta lépe vystihuje data a je častěji používaná.
- **Výpočet korelační matice / Načtení korelační matice:** Pokud byla na počátku zvolena varianta spuštění programu `DP_start(3)`, pak uživatel předchozí kroky neprováděl a začíná teprve od tohoto bodu – je po něm vyžadováno načtení dříve spočtené korelační matice. Pokud však uživatel prochází celým programem, tento krok – výpočet korelační matice – je pro něj ten nejdůležitější a zároveň časově nejdelší. Tlačítko *Compute correlation matrix*

volá funkci `reprezentant.m`, jejíž výsledkem jsou reprezentativní signály parcelovaných oblastí, dále volá funkci `korelace.m`. Tato funkce rozlišuje typ korelačního koeficientu a podle toho počítá korelační matici. S výpočtem matice se zároveň stanovují doporučené hodnoty prahu – bez korekce a s Bonferroniho korekcí na hladině významnosti 5 %. Hodnoty se týkají absolutního prahování a jsou uživateli zobrazeny v informační řádce v horní části grafického rozhraní. Délka trvání tohoto kroku však může být omezena, pokud uživatel využije předem vypočtených hodnot lícování masky s daty. Jelikož tato práce využívá data snímaná se stejnými podmínkami, datové sady mají stejnou velikost a stejnou transformační matici převodu do MNI prostoru, lze tyto předpřipravené masky využít. Složka `masks/` obsahuje soubory s již vypočtenými pozicemi překryvu masek s funkčními snímky (`obraz_values_název masky.mat`), dále složka obsahuje soubory `název masky_areas.mat`, které obsahují informace o počtu a pozicích voxelů oblastí. Funkce prochází data postupně po jednotlivých skenech, počet zbývajících skenů a číslo aktuálního, tedy procento vypočteného výsledku funkce `reprezentant.m`, jsou zobrazeny v příkazové řádce MATLABu.

- **Výběr typu prahování:** Po výpočtu (nebo načtení) korelační matice je zpřístupněna volba typu prahování – software nabízí 4 možnosti. Po volbě typu prahu následuje výběr konkrétní hodnoty prahu, což lze provádět dvěma způsoby. Hodnotu lze nastavit pomocí šipek doprava a doleva umístěných na koncích měřítka, přičemž krok je nastaven na 0,1, nebo pomocí posuvníku. Ten je omezen krokem 0,01. Aktuálně zvolená hodnota je ukázána vpravo od měřítka.
- **Výpočet matice sousednosti:** Tlačítko *Compute adjacency matrix* pouze porovnává korelační matici s prahem a dle typu prahování ji upravuje do matice sousednosti.

### E.2.3 Krok 3 - vizualizace, metriky teorie grafů

Poslední panel grafického rozhraní je již nadstavbou pro tento software a zahrnuje práci s maticí konektivity – její zobrazení a ohodnocení metrikami teorie grafů.

- **Vykreslení korelační matice:** Úplně nejjednodušeji lze korelační matici vizualizovat pouhým vykreslením a barevným rozlišením hodnot. Tato možnost je skryta pod tlačítkem *Show matrix*, které se stane aktivním ihned po výpočtu nebo načtení korelační matice. V prostoru nad tlačítkem se zobrazí vykreslená matice včetně barevné škály. Před vykreslením je korelační matice přeskládána tak, aby v okolí diagonály byly uzly s výraznou korelací – využita byla funkce `reorder_matrix.m` BCT toolboxu. Již na první pohled lze tedy přibližně hod-

notit shlukovost a celkový ráz matice, v příkazové řádce MATLABu je zároveň vypsaná penalizace za přeskládání.

- **Vizualizace v Gephi:** Kromě vykreslení korelační matice je uživateli umožněno exportovat matici sousednosti do Gephi, což je volně dostupný software sloužící k vizualizaci komplexních grafů. V horní části posledního panelu grafického rozhraní je výběrový nástroj pro tuto vizualizaci. Každá z možností vytvoří `.gml` soubor a otevře jej v Gephi – v možnostech je zahrnut stav, že má uživatel Gephi nainstalované v systémové složce (cesta ke Gephi je uložena v cestách, které používá daný operační systém), nebo jej má uživatel nainstalováno jinde – otevře se okno, kde se nastaví cesta – nebo uživatel nemá Gephi nainstalováno vůbec – v tomto případě se spustí instalační soubor. O tom, jak v Gephi graf hodnotit, je psáno v části E.5.
- **Výběr metrik pro popis topologie grafu:** Pod výběrem vizualizace v Gephi se nachází okno se seznamem metrik a dalších možností, jak hodnotit graf. Tento seznam umožňuje vícenásobný výběr pomocí klávesy Ctrl, klikem na tlačítko *Compute graph characteristics* jsou pomocí BCT toolboxu spočteny požadované charakteristiky. Výpočty metrik jsou v softwaru zahrnuty pro následnou vizualizaci hodnocené sítě v Connectome Vieweru nebo jiném podobném nástroji. Vypočtené metriky lze použít pro následné statistické hodnocení grafů.

## E.3 Uložení dat

Okamžitě po spuštění grafického rozhraní programu (nebo na konci konfiguračního souboru v případě dávkového módu) je po uživateli požadováno, aby zadal adresář pro ukládání výsledků. Do tohoto souboru jsou postupně ukládány:

- reprezentativní signály – *mat-file*: `vrcholy.mat`; struktura, ve které každá podstruktura obsahuje informace o dané oblasti (název oblasti, reprezentativní průběh, souřadnice v MNI prostoru)
- korelační matice – *mat-file*: `corr_matrix.mat`
- doporučené prahy – *mat-file*: `dop_prahy.mat`; první hodnota odpovídá prahu bez korekce, druhá hodnota prahu s korekcí, obě na hladině významnosti 5 %
- matice sousednosti – *mat-file*: `adj_matrix.mat`
- matice sousednosti – *gml-file*: `adj_matrix.gml`
- metriky grafu – *mat-file*: `hodnoceni_grafu.mat`; struktura vypočtených zadaných metrik

Při práci v dávkovém módu se před názvy proměnných ukládá ještě název složky s daty daného jedince, aby bylo možno odlišit výsledky při hromadném zpracování.

## E.4 Popis jednotlivých funkcí softwaru

Pro bližší seznámení se s programem tato kapitola stručně popisuje všechny vytvořené funkce s důrazem na typ vstupu, hlavní myšlenku funkce a typ výstupu.

### E.4.1 DP\_start.m

DEFINICE: `DP_start(vstup)`

VSTUP: `vstup` ... 1 pro GUI, 2 pro dávkový mód, 3 pro zkrácenou verzi GUI, bez vstupu pro GUI

POPIS: Hlavní spouštěcí funkce software, všechny ostatní funkce jsou volány v rámci této funkce.

VÝSTUP: žádný

### E.4.2 Funkce Brain Connectivity Toolboxu

Toolbox obsahuje 100 funkcí a 6 proměnných. Tyto funkce slouží k úpravě matice, výpočtu metrik popisující graf, hodnotící topologii grafu, jsou převzaty z [55].

### E.4.3 Funkce k parcelaci

Tyto funkce nejsou součástí softwaru, ale slouží k předzpracování parcelační masky. Hlavním souborem je skript `priprava_masky.m`.

- **parcelace\_simple.m**

DEFINICE: `[maska, oblasti] = parcelace_simple(maska, maskaName, rozdelit)`

VSTUP:

`maska` ... matice parcelační masky

`maskaName` ... název parcelační masky včetně přípony

`rozdelit` ... binární údaj informující o tom, zda je požadováno masku rozdělit dle hemisfér (1) či nikoli (0)

POPIS: Funkce provádí rozdělení masky dle hemisfér, hledá prázdné oblasti a určuje počet voxelů v každé oblasti. Také volá funkci `transf_soubor.m`, která vytváří transformační soubor.

VÝSTUP:

`maska` ... matice parcelační masky po případném rozdělení dle hemisfér

`oblasti` ... vektor neprázdných oblastí

- **priprava\_masky.m**

DEFINICE: žádná, jedná se o skript

VSTUP:

`maskaName` ... cesta k parcelační masce  
`rozdelit` ... binární údaj informující o tom, zda je požadováno masku  
rozdělit dle hemisfér (1) či nikoli (0)

POPIS: Skript zastřešuje přípravu masky – parcelaci, výpočet reprezentativních souřadnic. Načítá masku dle zadaného názvu, provádí parcelaci a výpočet reprezentativních souřadnic.

VÝSTUP: upravená maska ve formátech `.nii` a `.mat` – NIfTI formát obsahuje pouze upravenou masku, v MAT formátu je uložena struktura obsahující upravenou masku, reprezentativní souřadnice oblastí, matici popisující transformace masky z předzpracování (rotace, translace) a vektor oblastí

- **repre\_vrcholy\_bwdist.m**

DEFINICE: `sour = repre_vrcholy_bwdist(maska, oblasti)`

VSTUP:

`maska` ... matice parcelační masky  
`oblasti` ... vektor neprázdných oblastí

POPIS: V každé oblasti hledá voxel, který je nejdále od okraje oblasti, a prohlásí jej za reprezentativní.

VÝSTUP: `sour` ... matice MNI souřadnic reprezentativních voxelů oblastí – obsahuje 3 sloupce ( $x$ ,  $y$ ,  $z$  souřadnice) a  $N$  sloupců, kde  $N$  je počet oblastí

- **transf\_soubor.m**

DEFINICE: `oblasti = transf_soubor(maximum, prazdne)`

VSTUP:

`maximum` ... počet oblastí parcelační masky  
`prazdne` ... vektor prázdných oblastí – číslo značí číslo oblasti, která neobsahuje žádný voxel

POPIS: Funkce vytváří proměnnou `oblasti`, která obsahuje čísla oblastí, jež mají alespoň jeden voxel, dále vytváří transformační soubor v textovém formátu, který informuje o provedené transformaci.

VÝSTUP: `oblasti` ... vektor neprázdných oblastí

#### E.4.4 **binar\_threshold\_absolute.m**

DEFINICE: `W = binar_threshold_absolute(W, thr)`

VSTUP:

`W` ... korelační matice  
`thr` ... hodnota prahu v intervalu  $< 0; 1 >$

POPIS: Funkce prahuje korelační matici dle prahu, přičemž hodnoty nad prahem zamění za jedničku, hodnoty pod prahem se vynulují. Funkce je převzata z [55] a upravena.

VÝSTUP:  $W$  ... matice sousednosti

### E.4.5 `binar_threshold_proportional.m`

DEFINICE: `W = binar_threshold_proportional(W, p)`

VSTUP:

$W$  ... korelační matice

$p$  ... poměr hodnot, které mají být nastaveny na nulu,  $p \in (0; 1)$

POPIS: Funkce prahuje korelační matici, přičemž  $p \cdot 100\%$  hodnot zamění za nulu a  $(1 - p) \cdot 100\%$  hodnot nastaví na jedničku. Funkce je převzata z [55] a upravena.

VÝSTUP:  $W$  ... matice sousednosti

### E.4.6 `fce_gui.m`

DEFINICE: `fce_gui(vstup)`

VSTUP: `vstup` ... 1 pro GUI, 3 pro zkrácenou verzi GUI

POPIS: Funkce spouští grafické rozhraní v celé nebo zkrácené variantě dle vstupu a obsahuje veškeré nastavení grafického rozhraní.

VÝSTUP: žádný

### E.4.7 `korelace.m`

DEFINICE: `[r,prah] = korelace(metoda,vrcholy)`

VSTUP:

`metoda` ... textový řetězec specifikující metodu výpočtu korelačního koeficientu – požadována je varianta 'pearson' nebo 'spearman'

`vrcholy` ... struktura obsahující  $N$  podstruktur, kde  $N$  je počet neprázdných oblastí. Každá podstruktura obsahuje informace o reprezentativním signálu – název oblasti, jeho časový průběh a souřadnice v MNI prostoru

POPIS: Funkce počítá korelační matici dle zvolené metody z daných průběhů, stanovuje také doporučené hodnoty prahu na jisté hladině významnosti.

VÝSTUP:

$r$  ... korelační matice

`prah` ... vektor o dvou hodnotách – první hodnota je doporučená prahová hodnota, druhá hodnota představuje doporučený práh po Bonferroniho korekci

### E.4.8 `metriky_grafu.m`

DEFINICE: `[network_measure souhrn pocet vystup] = metriky_grafu(vyber,-matice,typ_matice)`



VSTUP:

**vyber** ... vektor vybraných charakteristik, které chce uživatel na grafu popsat  
**matice** ... matice sousednosti

**typ\_matice** ... 1 nebo 2 pro nebinární a 3 nebo 4 pro binární varianty prahu:  
uprava na **typ\_matice** = 1 pro nebinární a 2 pro binární matici sousednosti

POPIS: Funkce počítá zadané charakteristiky na zadané matici konektivity.

VÝSTUP:

**network\_measure** ... pole buněk, kde každá buňka obsahuje název vypočtené charakteristiky grafu

**souhrn** ... textový řetězec obsahující názvy zadaných charakteristik grafu, navzájem oddělené svislou čarou

**vystup** ... struktura obsahující vypočtené charakteristiky grafu

### E.4.9 reprezentant.m

DEFINICE: [vrcholy oblasti] = reprezentant(maska,slozka,repr)

VSTUP:

**maska** ... textový řetězec názvu zvolené parcelační masky

**slozka** ... textový řetězec obsahující cestu k datům

**repr** ... textový řetězec specifikující metodu výpočtu reprezentativního signálu – požadována je varianta 'eigen' pro 1. PCA komponentu nebo 'mean' pro výpočet pomocí průměru

POPIS: Funkce tvoří základ programu, lícuje na sebe parcelační masku a funkční data. Pokud vstupy odpovídají známým variantám, využívá předpřipravené soubory pro zrychlení výpočtu. Také z každé oblasti počítá reprezentanta.

VÝSTUP:

**vrcholy** ... struktura obsahující  $N$  podstruktur, kde  $N$  je počet neprázdných oblastí. Každá podstruktura obsahuje informace o reprezentativním signálu – název oblasti, jeho časový průběh a souřadnice v MNI prostoru

**oblasti** ... vektor neprázdných oblastí

### E.4.10 souradnice.m

DEFINICE: [pom pozx poz y poz z] = souradnice(pom,x,y,z)

VSTUP:

**pom** ... pozice voxelu v 3D matici

**x** ... rozměr matice v jednom směru

**y** ... rozměr matice v druhém směru

**z** ... rozměr matice v třetím směru

POPIS: Funkce přepočítává pozici voxelu v matici na systém souřadnic.

VÝSTUP:

`pom ...` zbytek po dělení ve funkci, slouží pro kontrolu, zda přepočet dopadl správně  
`poz_x ...` souřadnice  $x$  daného voxelu  
`poz_y ...` souřadnice  $y$  daného voxelu  
`poz_z ...` souřadnice  $z$  daného voxelu

#### E.4.11 `spearman.m`

DEFINICE: `matice = spearman(matice)`

VSTUP: `matice ...` matice dat – jednotlivé signály jsou v řádcích

POPIS: Přepočítává matici hodnot na pořadí pro využití k výpočtu neparametrické formy korelačního koeficientu. Ošetřuje výskyt více stejných hodnot a přiřazuje jim sdílené pořadí – střední hodnotu.

VÝSTUP: `matice ...` přepočtená matice obsahující místo funkčních hodnot hodnoty pořadí

#### E.4.12 `to_gml.m`

DEFINICE: `to_gml(matrix, typ_gephi, cesta_gephi, vystup)`

VSTUP:

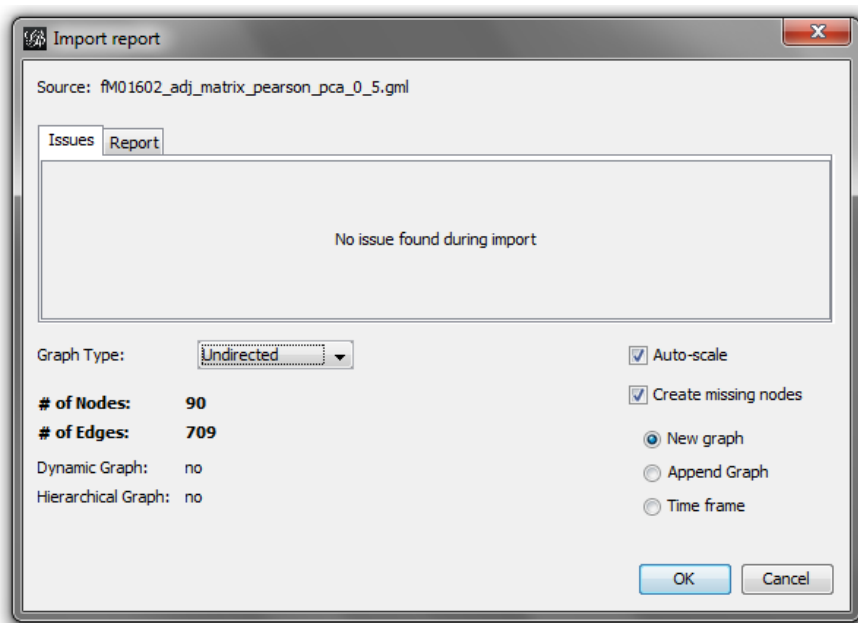
`matrix ...` matice sousednosti  
`typ_gephi ...` 0 pro případ, kdy uživatel nechce, aby se Gephi otevřelo, 1 pro otevření Gephi umístěné v systémové cestě, 2 pro Gephi kdekoliv jinde, 3 pro spuštění instalačního souboru  
`cesta_gephi ...` textový řetězec informující o umístění Gephi – využití v případě, že `typ_gephi = 2`  
`vystup ...` cesta, kam se má vytvořený soubor uložit

POPIS: Funkce vytváří GML soubor ze zadané matice a dle typu nastavení spouští/ nespouští/ instaluje Gephi.

VÝSTUP: žádný

### E.5 Základní práce v Gephi

Software představený touto prací umožňuje okamžité spuštění Gephi, případně pouhé vytvoření `.gml` souboru. Otevřením tohoto souboru v Gephi se uživateli naskýtá možnost graf vizualizovat, ohodnotit a popsat metrikami, které výsledek zpřehlední a umožní lepší interpretaci než ze samotné korelační matice.



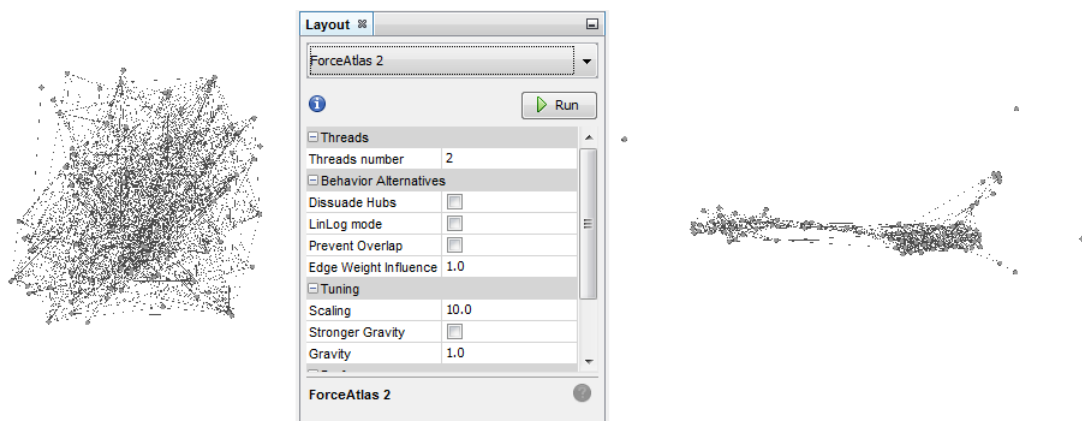
Obr. E.4: Vstupní okno v Gephi – výběr nesměrového grafu.

Prvním požadavkem po spuštění Gephi je výběr mezi směrovým, nesměrovým a smíšeným grafem. Jelikož tato práce využívá funkční konektivitu a korelační matice je souměrná podle hlavní diagonály, volí se nesměrový graf, viz obrázek E.4.

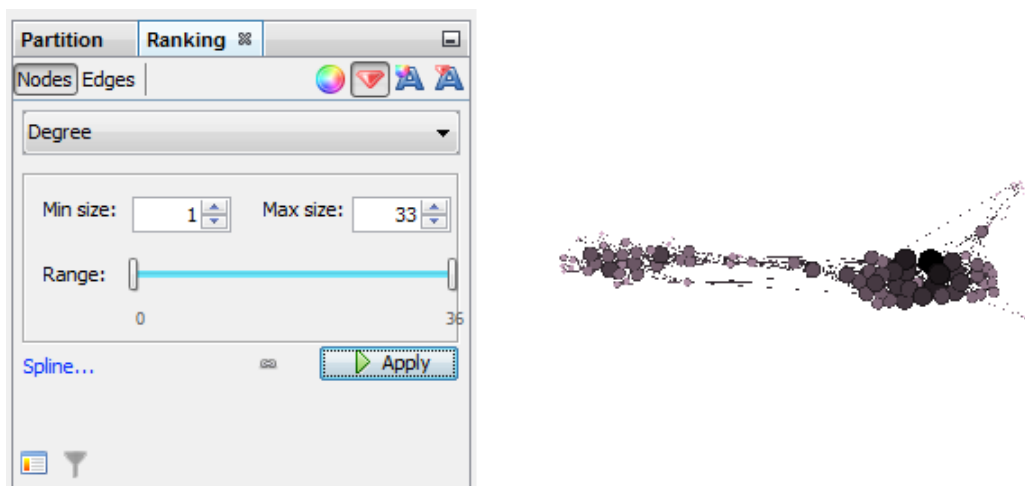
Program Gephi uživateli nabízí práci ve třech základních oknech – *Overview*, *Data Laboratory*, *Preview*. Základní analýza se provádí v okně celkového pohledu, druhé okno obsahuje tabulku se spočtenými metrikami, okno náhledu slouží pro export hotového grafu. Následující postup se tedy odehrává v prostředí *Overview*, přehled dat.

Načtením dat se v programu Gephi zobrazí náhodné uspořádání uzlů propojených hranami, vhodnější je však toto uspořádání změnit, upravit dle vazeb mezi uzly. Úprava je možná záložkou *Layout* v levé dolní části. K dispozici je několik metod, je vhodné, aby uživatel na zpracování dat, které by chtěl porovnávat, vybral pouze jednu metodu. V této práci je použita úprava *ForceAtlas 2* s parametry ponechanými beze změn. Tlačítkem *Run* se úprava rozložení spustí, je nezbytně nutné hlídat zastavení úpravy (změnou tlačítka *Run* na *Stop*), aby od sebe nebyly uzly příliš vzdáleny nebo aby se příliš nestáhly do denzního shluku, ve kterém by bylo obtížnější se vyznat. Úprava je znázorněna na obrázku E.5. Pozice uzlů neodpovídají fyziologické poloze oblastí, které jsou uzly reprezentovány.

Dalším vhodným krokem je zvýraznění uzlů, případně i hran, důležitých v grafu. K tomuto slouží záložka *Ranking* v levém horním rohu. Při práci s binární maticí sousednosti nemá význam upravovat důležitost hran, proto jsou zvýrazněny pouze některé uzly, a to podle jejich stupně. Na obrázku E.6 jsou uzly rozlišeny barvou



Obr. E.5: Úprava uspořádání grafu pomocí metody *ForceAtlas 2*.

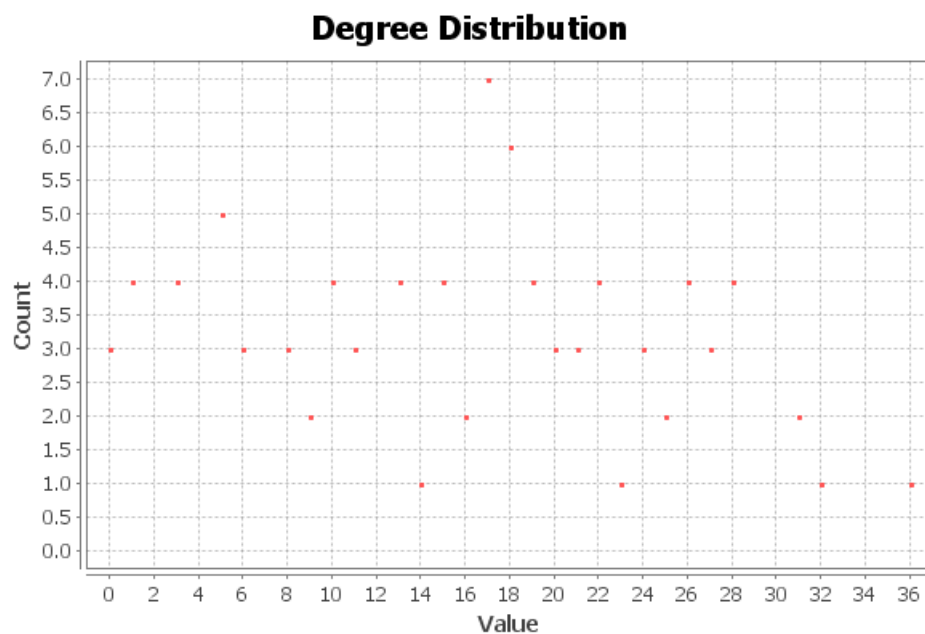


Obr. E.6: Rozlišení uzlů dle jejich stupně barvou a velikostí.

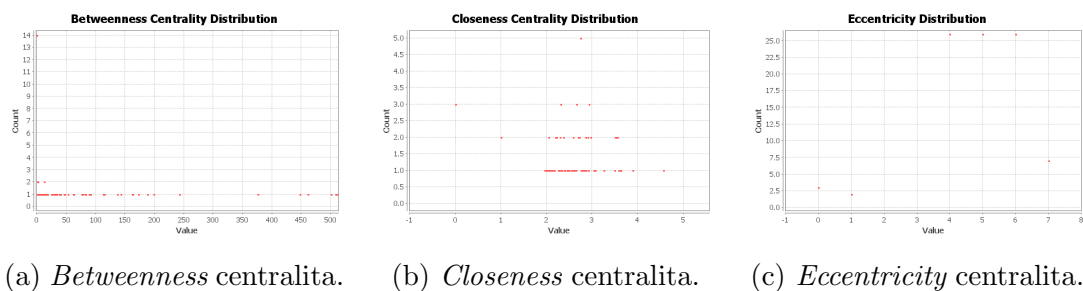
a velikostí – nastavení pomocí symbolů barevného kruhu a trojúhelníku v pravém rohu této záložky *Ranking*.

Asi nejdůležitějším krokem a důvodem, proč se Gephi pro hodnocení grafů používá, je výpočet statistických metrik na grafu. Tuto statistiku obsahuje záložka *Statistics* umístěná vpravo od okna s grafem. Uživatel si může spočítat, cokoli ho zajímá, v této práci jsou však jako nejdůležitější vybrány tyto metriky: stupeň uzlu (v nebinárním grafu váhovaný stupeň uzlu), délka cesty, shlukovací koeficient a modularita. Metriky spočtené pro každý uzel lze nalézt v tabulce okna *Data Laboratory*, sloupec statistiky ukazuje hodnoty průměrné pro celý graf. Obrázky E.7, E.8, E.9a, E.9b ukazují výsledky výpočtu některých metrik.

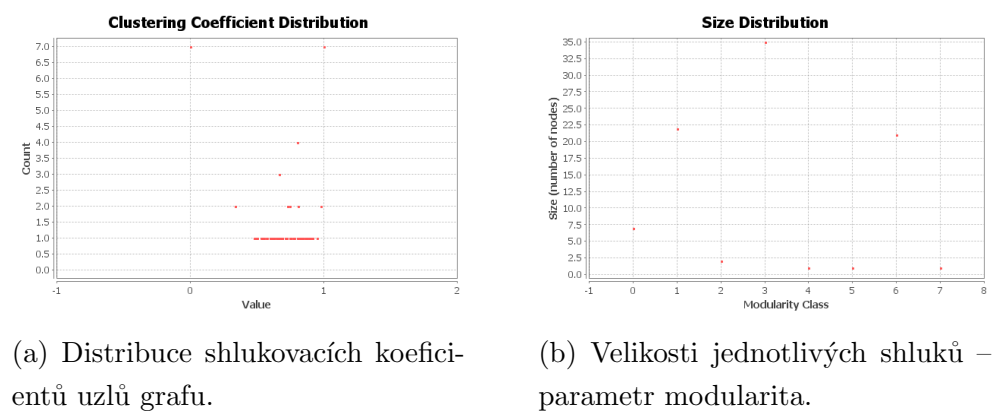
Pro vizuální hodnocení grafu je vhodné graf barevně odlišit – dobrým parametrem je modularita. Vzniknou barevně rozdílné shluky, po přidání popisu lze interpretovat, které oblasti jsou provázány výrazněji a které jsou naopak v síti potlačeny. Postup vyznačení shluků a základní statistické výsledky ukazuje obrázek E.10.



Obr. E.7: Distribuce stupně uzlu v grafu.



Obr. E.8: Centralita uzlů grafu.



Obr. E.9: Hodnocení shlukovacího koeficientu a modularity.



Obr. E.10: Statistika – popis grafu, barevné rozdělení grafu dle modularity.

## F KONFIGURAČNÍ SOUBOR

```
% konfiguracni soubor pro software k DP Eva Bujnoskova 2013,
spousteci fce: DP_start.m

%maskaname [masks\upr_brodmann.mat]; % adresa masky
%maskaname [masks\upr_TD_label.mat]; % adresa masky
maskaname [masks\upr_aal.mat]; % adresa masky

%datapath [data\]; % cesta k datum
datapath [data\fm01602\]; % cesta k datum

corr_metoda [pearson]; % typ korelacni metody
%corr_metoda [spearman]; % typ korelacni metody

repre [eigen]; % typ reprezentanta – prvni hlavni
komponenta
% repre [mean]; % typ reprezentanta – prumer

prah [0.5]; % hodnota prahu – volit rozmezi
< 0; 1 >

% thr_type [1]; % absolutni thresholding
% thr_type [2]; % proporcionalni thresholding
thr_type [3]; % absolutni binarni thresholding
% thr_type [4]; % proporcionalni binarni thresholding

%gephi_vyber [0]; % Gephi se neotevre
gephi_vyber [1]; % Gephi v systemove slozce
% gephi_vyber [2]; % Gephi jinde
cesta_gephi []; % cesta ke Gephi, pokud je jinde nez
v systemove slozce
% gephi_vyber [3]; % Gephi nenainstalovane

% 1:'Node degree'; 2:'Characteristic path length'; 3:'Betweenness centrality'; 4:'Eigenvector centrality'; 5:'Clustering coefficient'; 6:'Comparison to random network'

metriky_vyber [13];

%—————
vystup [results\]; % vystupni slozka
```

## G PARCELACE DAT

Preprocessing masky, tedy parcelaci a určení reprezentativních souřadnic vrcholů, řeší skript `priprava_masky.m`. Uživatel nastaví cestu k masce a zadá informaci o tom, zda je třeba masku rozdělit dle hemisfér. Skript poté masku rozdělí, pokud tak bylo zadáno, a spočte v každé oblasti souřadnice „reprezentativního“ voxelu – dále je počítán reprezentativní signál, kterému je pro vizualizaci třeba přidělit souřadnice.

Pro případ oblastí masky, které neobsahují jediný voxel – tzv. „prázdné“ oblasti – je vytvořen transformační soubor (uložen jako `transf_soubor.txt`). Ten obsahuje dva sloupce o délce počtu neprázdných oblastí. První sloupec je řada přirozených čísel od 1 do počtu neprázdných oblastí, druhý sloupec k danému číslu přiřazuje skutečnou oblast, kterou reprezentuje. Čísla prázdných oblastí tedy nelze v druhém sloupci nalézt.

Výsledkem skriptu je uložení upravené parcelační masky do struktury spolu se souřadnicemi reprezentativního voxelu (vyjádřeny v MNI prostoru) ve formátu `.mat`. Struktura také obsahuje informaci o tom, kolik neprázdných oblastí maska obsahuje. Maska je také uložena do NIFTI formátu pro možnost vizualizace upravené masky v jiných nástrojích (MRICro, Connectome Viewer a tak dále).



## H GML SOUBOR

Pro vizualizace v Gephi je vytvořen .gml soubor, zde je názorný příklad struktury tohoto souboru.

```
Creator "connectivity extractor on 22-Apr-2013"
graph
[
  node [
    id 0
    label "oblast c. 1"]
  node [
    id 1
    label "oblast c. 2"]
  node [
    id 2
    label "oblast c. 3"]
  edge [
    source 0
    target 1
    value 1.000 ]
  edge [
    source 0
    target 2
    value 0.546 ]
  edge [
    source 1
    target 2
    value 0.000 ]
]
```

# I UKÁZKY VÝSLEDKŮ – HODNOCENÍ METRIK GRAFU, KORELAČNÍ MATICE

Tab. I.1: AAL atlas, Pearson, PCA, binární absolutní prahování

práh	$ E $	$\varnothing dg$	$\varnothing L$	$\varnothing C$	modularita	počet komunit (procentuální zastoupení)
0.1	2216	49.244	1.474	0.782	0.251	2 (58%, 42%)
0.2	1762	39.156	1.672	0.759	0.322	3 (54%, 42%, 3%)
0.3	1352	30.044	1.933	0.729	0.375	4 (57%, 39%, 3%, 1%)
0.4	997	22.156	2.192	0.693	0.413	6 (39%, 34%, 21%, 3%, ...)
0.5	709	15.756	2.713	0.678	0.489	8 (40%, 24%, 22%, 8%, 2%, ...)
0.6	448	9.956	4.020	0.616	0.601	10 (24%, 23%, 20%, 18%, 8%, 2%, ...)
0.7	253	5.622	3.171	0.480	0.699	18 (21%, 20%, 19%, 17%, 8%, 2%, ...)
0.8	101	2.244	2.098	0.249	0.615	43 (19%, 18%, 5%, ...)
0.9	19	0.422	2.153	0.075	0.489	79

Tab. I.2: AAL atlas, Pearson, průměr, binární absolutní prahování

práh	$ E $	$\varnothing dg$	$\varnothing L$	$\varnothing C$	modu- larita	počet komunit (pro- centuální zastoupení)
0.1	1458	32.40	1.67	0.60	0.31	3 (43%, 38%, 19%)
0.2	834	18.53	2.11	0.55	0.43	5 (36%, 24%, 17%, 16%, 8%)
0.3	478	10.62	2.82	0.57	0.54	5 (32%, 20%, 19%, 18%, 11%)
0.4	259	5.76	4.68	0.52	0.70	8 (22%, 20%, 16%, 13%, ...)
0.5	139	3.09	3.88	0.35	0.78	20 (13%, 13%, 12%, 9%, 8%, ...)
0.6	64	1.42	2.26	0.08	0.86	41 (9%, 8%, 7%, ...)
0.7	22	0.49	1.12	0.03	0.93	69 (4%, 3%, 2%, ...)
0.8	1	0.02	1.00	0.00	0.00	89
0.9	0	0	0	0	0	90

Tab. I.3: AAL atlas, Spearman, PCA, binární absolutní prahování

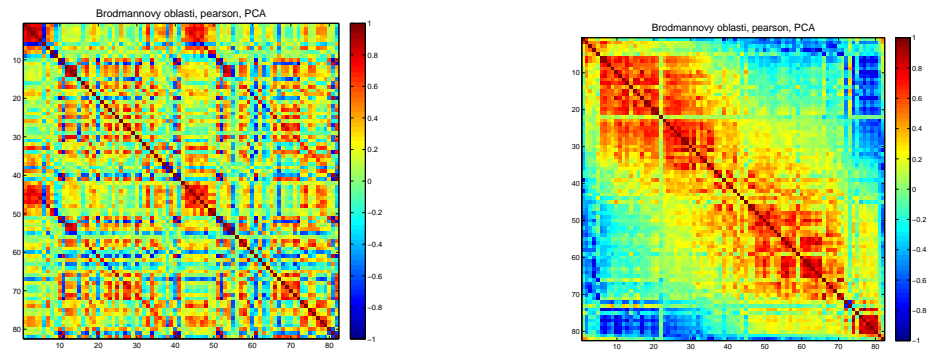
práh	$ E $	$\varnothing dg$	$\varnothing L$	$\varnothing C$	modu- larita	počet komunit (pro- centuální zastoupení)
0.1	2587	57.49	1.53	0.86	0.08	3 (51%, 36%, 13%)
0.2	2024	44.98	1.94	0.77	0.12	4 (44%, 28%, 14%, 13%)
0.3	1406	31.24	1.56	0.71	0.19	7 (27%, 23%, 19%, 18%, 11%, 1%, 1%)
0.4	842	18.71	1.91	0.62	0.33	8 (28%, 24%, 19%, 16%, 8%, 3%, ...)
0.5	449	9.98	2.53	0.55	0.49	10 (23%, 23%, 21%, 18%, 8%, 2%, ...)
0.6	212	4.71	3.11	0.48	0.69	15 (23%, 17%, 16%, 13%, 9%, 7%, ...)
0.7	79	1.76	2.58	0.25	0.83	35 (12%, 11%, 10%, 10%, 6%, 6%, 4%, ...)
0.8	18	0.40	1.26	0.00	0.91	72 (4%, 3%, 3%, 2%, ...)
0.9	1	0.02	1.00	0	0	89

Tab. I.4: AAL atlas, Spearman, průměr, binární absolutní prahování

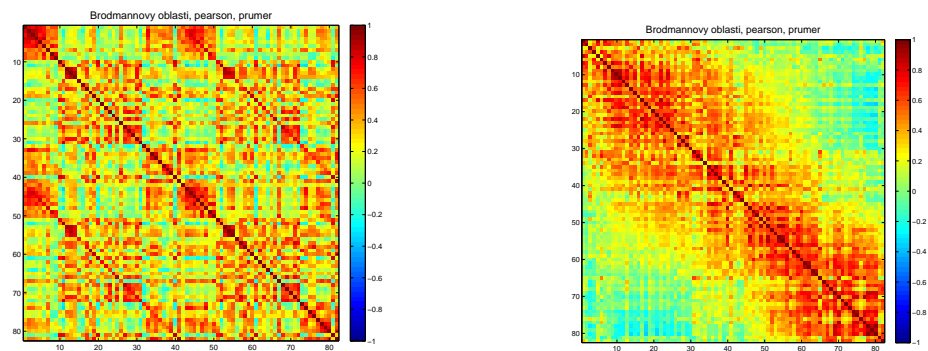
práh	$ E $	$\varnothing dg$	$\varnothing L$	$\varnothing C$	modu- larita	počet komunit (pro- centuální zastoupení)
0.1	3571	79.36	1.11	0.91	0.04	2 (54%, 46%)
0.2	2931	65.13	1.27	0.81	0.08	3 (46%, 28%, 27%)
0.3	2074	46.09	1.49	0.70	0.17	3 (41%, 37%, 22%)
0.4	1227	27.27	1.78	0.60	0.29	3 (44%, 32%, 23%)
0.5	639	14.20	2.36	0.60	0.41	4 (32%, 29%, 22%, 17%)
0.6	272	6.04	3.73	0.43	0.61	8 (27%, 18%, 18%, 17%, 17%, 2%, ...)
0.7	94	2.09	2.41	0.23	0.85	23 (14%, 13%, 12%, ...)
0.8	19	0.42	1.37	0.00	0.90	71
0.9	0	0	0	0	0	

Tab. I.5: AAL atlas, Pearson, PCA, binární proporcionální prahování

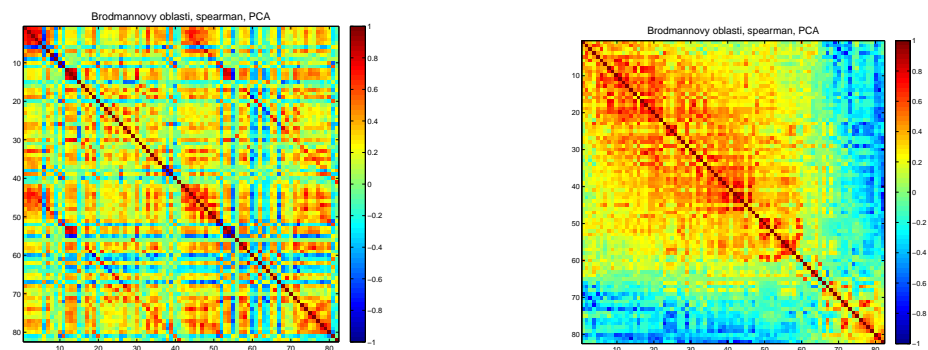
práh	$ E $	$\varnothing dg$	$\varnothing L$	$\varnothing C$	modu- larita	počet komunit (pro- centuální zastoupení)
0.1	3605	80.11	1.10	0.93	0.04	2 (58%, 42%)
0.2	3204	71.20	1.20	0.88	0.10	2 (52%, 48%)
0.3	2804	62.31	1.30	0.84	0.16	2 (50%, 50%)
0.4	2403	53.40	1.41	0.80	0.22	2 (52%, 48%)
0.5	2003	44.51	1.55	0.77	0.29	2 (54%, 46%)
0.6	1602	35.60	1.78	0.75	0.34	3 (57%, 40%, 3%)
0.7	1202	26.71	2.08	0.72	0.39	4 (56%, 39%, 4%, 1%)
0.8	801	17.80	2.48	0.68	0.47	8 (39%, 24%, 23%, 8%, 2%, ...)
0.9	401	8.91	4.15	0.59	0.62	13 (24%, 21%, 20%, 18%, 8%, 1%, ...)



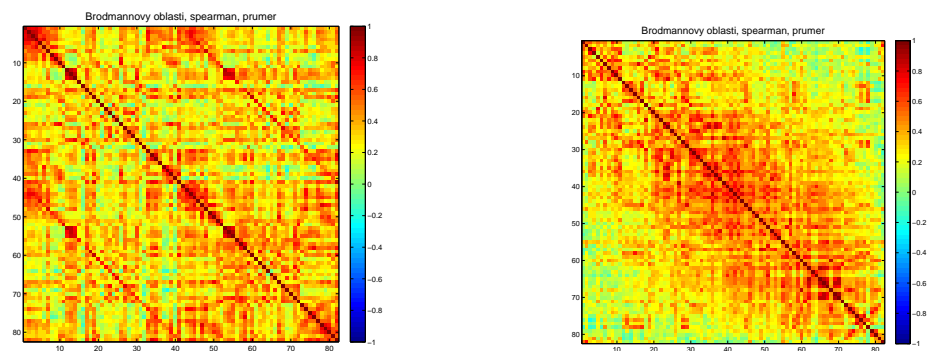
Obr. I.1: Brodmannovy oblasti, pearsonova korelace, typ reprezentanta: PCA



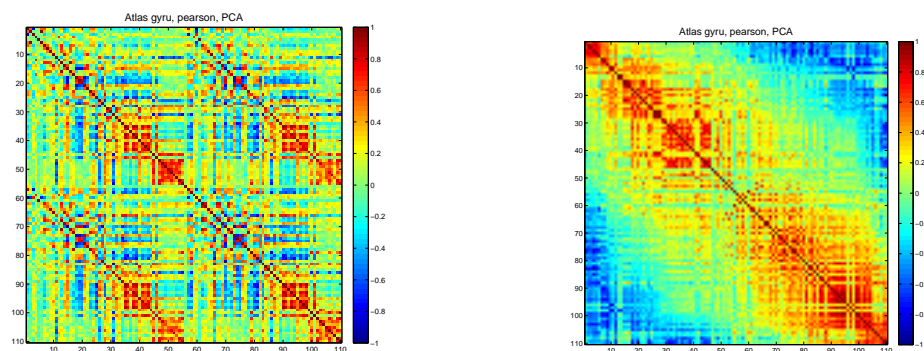
Obr. I.2: Brodmannovy oblasti, pearsonova korelace, typ reprezentanta: průměr



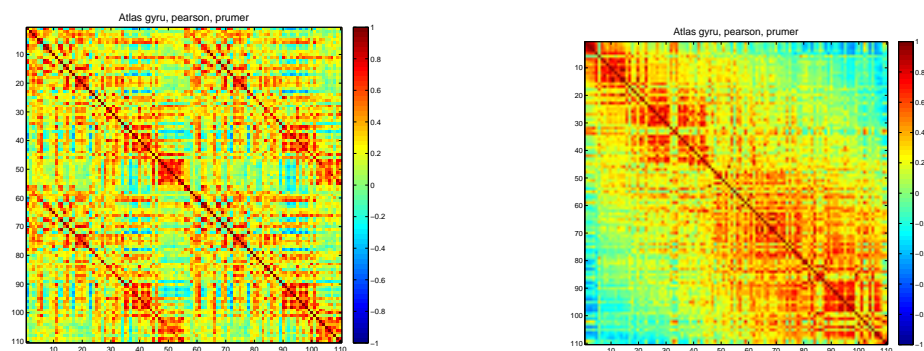
Obr. I.3: Brodmannovy oblasti, spearmanova korelace, typ reprezentanta: PCA



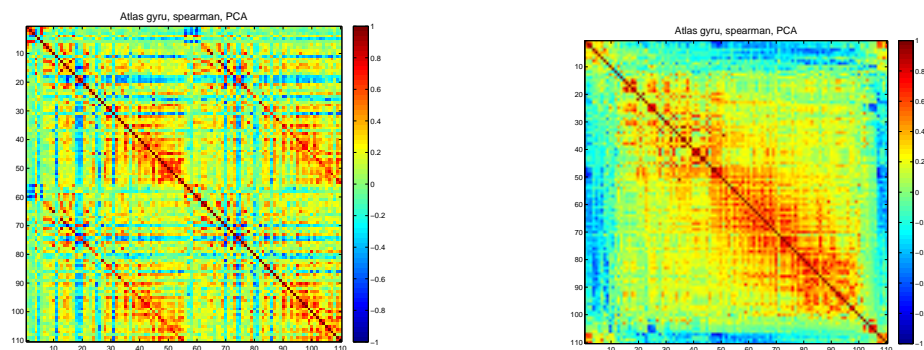
Obr. I.4: Brodmannovy oblasti, spearmanova korelace, typ reprezentanta: průměr



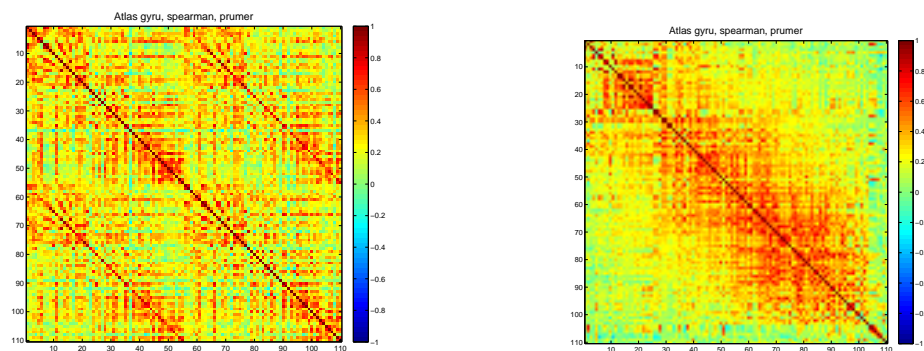
Obr. I.5: Atlas gyru, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA



Obr. I.6: Atlas gyru, pearsonův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr



Obr. I.7: Atlas gyru, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: PCA



Obr. I.8: Atlas gyru, spearmanův korelační koeficient, typ reprezentanta: průměr

## J OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

- diplomová práce
- software
  - readme soubor
  - konfigurační soubor
  - masky
  - funkce
  - spouštěcí soubor
  - soubor pro instalaci Gephi
- ukázky výsledků – pro 3 typy parcelačních masek, 2 typy korelačních koeficientů, 4 typy prahování
  - korelační matice v `.mat` formátu
  - korelační matice graficky
  - doporučené prahy
  - struktura reprezentantů – souřadnice, průběh
  - příklady `.gml` souborů
  - příklady grafů upravených v Gephi ve formátu `.gephi`